7

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR

LES INJECTIONS INTRA-MUSCULAIRES D'HUILE GRISE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. DEBOVE
Professeurs	**MM**
Anatomie	NICOLAS
Physiologie	CH. RICHET
Physique médicale	GARIEL
Chimie organique et chimie minérale	A. GAUTIER
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD
Pathologie médicale	DEJERINE BRISSAUD
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE
Anatomie pathologique	CORNIL
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	QUÉNU
Pharmacologie et matière médicale	G. POUCHET
Thérapeutique	GILBERT
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Gilbert BALLET
Pathologie comparée et expérimentale	ROGER
Clinique médicale	DEBOVE LANDOUZY HAYEM DIEULAFOY
Clinique des maladies des enfants	HUTINEL
Clinique des maladies syphilitiques	GAUCHER
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	JOFFROY
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND
Clinique chirurgicale	LE DENTU SEGOND BERGER RECLUS
Clinique ophthalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN
Clinique d'accouchements	PINARD BAR
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	Albert ROBIN

Agrégés en exercice

MM.			
AUVRAY	COUVELAIRE	LANGLOIS	NICLOUX
BALTHAZARD	CUNEO	LAUNOIS	NOBECOURT
BRANCA	DEMELIN	LECÈNE	OMBREDANNE
BEZANÇON	DESGREZ	LEGRY	POTOCKI
BRINDEAU	DUVAL	LENORMANT	PROUST
BROCA André	GOSSET	LŒPER	RENON
BRUMPT	GOUGET	MACAIGNE	RICHAUD
CARNOT	JEANNIN	MAILLARD	RIEFFEL, chef des trav. anat.
CASTAIGNE	JEANSELME	MARION	SICARD
CLAUDE	JOUSSET	MORESTIN	ZIMMERN
	LABBÉ	MULON	

Chef des travaux anatomiques : M. RIEFFEL, agrégé

Par délibération en date du 9 déc. 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

UNIVERSITÉ DE PARIS — FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNÉE 1907 N°

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR

LES INJECTIONS INTRA-MUSCULAIRES D'HUILE GRISE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 31 Octobre 1907 à 1 heure

PAR

GABRIEL BRISSY
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Président	M. Albert ROBIN, *professeur.*
Juges.	MM. HUTINEL, *professeur.*
	GILBERT, *professeur.*
	MÉRY, *agrégé.*

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS
G. JACQUES, ÉDITEUR
14, RUE HAUTEFEUILLE, 14

1907

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ALBERT ROBIN

Professeur de Clinique thérapeutique à la Faculté de Médecine de Paris

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

STAGE

Monsieur le Docteur Charles MONOD (1896-97)

EXTERNAT

Monsieur le Docteur H. VAQUEZ (1897)

Monsieur le Docteur A. JALAGUIER (1899)

Monsieur le Professeur F. RAYMOND (1899-1900)

Monsieur le Docteur H. RENDU (1901-1902) *(in memoriam)*

Monsieur le Docteur E. SCHWARTZ (1902-1903)

INTERNAT

Monsieur le Docteur J. RICHELOT (1903-04)

Monsieur le Docteur E. ROCHARD (1903-04)

Monsieur le Docteur E. BARIÉ (1904-05)

Monsieur le Docteur J. DARIER (1905-06)

Monsieur le Docteur J. COMBY (1906-07)

Monsieur le Docteur G. LEPAGE (1906-07)

A MES AUTRES MAITRES DANS LES HOPITAUX

MM. les Docteurs LAUNAY, CUNÉO, MORESTIN, DE MASSARY, HALLÉ, RUDAUX

A MES MAITRES DANS LES LABORATOIRES

Monsieur le Docteur NOCARD *(Ecole d'Alfort) (in memoriam)*

Monsieur le Docteur ROUX *(Institut Pasteur)*

Messieurs DARIER et JOLLY *(Collège de France)*

INTRODUCTION

Nous nous proposons dans le cours de ce travail d'étudier expérimentalement l'évolution des lésions locales provoquées par les injections intra-musculaires d'huile grise, et le mécanisme de l'absorption de cette substance dans les tissus où elle a été déposée.

Des expériences déjà anciennes (1), ont démontré l'existence et la nature des lésions qui nous occupent, mais leur évolution n'avait pas encore été précisée. Nous ne parlons pas de leur durée qui se chiffre par années et qu'il est impossible d'apprécier dans ce travail. C'est donc l'évolution de ces lésions locales que l'on trouvera étudiée ici. Nous les avons suivies presque au jour le jour, depuis l'instant où l'injection a été pratiquée, jusqu'au moment où elle semble définitivement enkystée dans les tissus. En comparant notre étude, à celles qui ont été faites avant nous, des nodosités enlevées chirurgicalement, nous sommes arrivés à penser que ces nodosités ne sont que l'exagération d'un processus, souvent impossible à mettre en évidence chez les malades, parce qu'il se passe à une trop grande profondeur, mais qui cependant n'en est pas moins constant.

Au cours de ces premières recherches, notre attention avait été attirée sur certains faits relatifs à l'absorption locale de l'huile grise. Nous nous sommes alors préoccupés d'étudier ce problème. Prenant une à une les substances qui entrent dans la composition de l'huile grise, nous avons essayé de suivre leurs

1. Balzer et Reblaub. Recherches expérimentales sur les injections intra-musculaires d'huile grise et d'oxyde jaune. *Comptes rendus hebdomadaires de la Société de Biologie*. Nov. 1888.

transformations au milieu des tissus injectés. C'était là une tâche difficile. Nous sommes arrivés à des résultats concluants pour certains de ces corps, tels que les graisses ou les huiles servant d'excipient à la préparation ; pour le mercure au contraire nous avons été moins heureux et notre travail n'a sur ce point que la valeur d'un très modeste essai. Nous pensions aussi que l'étude de l'absorption locale de l'huile grise pourrait nous servir à expliquer la pathogénie des accidents d'intoxication observés dans cette méthode, et dont une série a été rassemblée dans une thèse récente (1). Les résultats auxquels nous sommes arrivés ne nous permettent pas de tirer de déductions fermes à cet égard.

Cette thèse comprend quatre parties : un court historique, une partie technique, une partie expérimentale et une partie histologique. Dans chacune de ces parties, on trouvera développées au point de vue spécial, que comporte le chapitre, en trois paragraphes distincts et dans l'ordre que nous indiquons ci-dessous les trois questions qui font l'objet de cette monographie et qui peuvent se formuler ainsi :

1° Quelle est la nature et l'évolution des lésions locales causées par les injections d'huile grise et comment cette substance se dispose-t-elle dans les tissus injectés ?

2° Dans quelles conditions se fait, dans le foyer d'injection, l'absorption des corps gras servant d'excipient à l'huile grise et que deviennent-ils lorsqu'ils ne sont pas absorbés ?

3° Peut-on mettre en évidence dans les tissus modifiés l'absorption du mercure, sous une forme différente de l'état métallique sous lequel il a été injecté ?

Malgré les résultats incomplets auxquels nous sommes arrivés, nous souhaitons d'avoir attiré l'attention sur ce point peu connu de cette méthode, si employée dans le traitement de la syphilis. Nous espérons à défaut d'une étude complète, avoir montré que les injections causent toujours dans les muscles où elles

1. Landowski. *Contribution à l'étude de certains accidents causés par le mercure en thérapeutique* (Thèse Jacques 1906).

sont faites des lésions graves, de longue durée, et que cette raison, ajoutée à d'autres, fait qu'on ne saurait, comme d'aucuns le prétendent, considérer cette méthode comme le traitement idéal de la syphilis.

Dans le cours de ce travail, nous avons été aidés à maintes reprises par notre maître le docteur J. Darier. Qu'il nous permette de lui exprimer ici notre profonde gratitude et de lui dire combien nous lui avons su gré de nous avoir intéressé aux recherches scientifiques en nous appelant à travailler à ses côtés au Collège de France quand nous étions son interne.

Notre thèse a été faite pendant notre internat chez le docteur J. Comby. Notre maître nous a mis en mesure de profiter largement des ressources dont il disposait dans son service pour la partie matérielle de notre travail : Nous ne saurions l'oublier.

Nous adressons également nos remerciements à ceux de nos amis, qui ont contribué à ce travail. M. Nonotte, interne en pharmacie et préparateur au laboratoire de pathologie expérimentale à la Faculté, a bien voulu se charger pour nous de la fabrication si délicate des diverses préparations employées dans ces expériences. Nous avons presque regret d'avoir abusé de sa complaisance.

Ce sont surtout les auteurs italiens qui ont publié sur l'absorption du mercure ; grâce à son savoir approfondi de la langue italienne notre collègue et ami P. Carlotti nous a fait connaître les principaux mémoires publiés sur ce point particulier dans la *Riforma Medica*. Sa collaboration nous a été fort utile. Il sait le prix que nous y attachions.

Enfin les deux dessins joints à ce travail sont dus au distingué talent de notre ami le docteur Géry. Nous lui adressons nos meilleurs remerciements pour l'amabilité avec laquelle il s'est acquitté de cette partie de notre travail.

HISTORIQUE DES TRAVAUX ANTÉRIEURS

Il n'existe pas à notre connaissance de travail expérimental d'ensemble sur les injections intra-musculaires d'huile grise. Presque toutes les publications faites sur ce sujet, concernent plus ou moins directement les points particuliers qui nous intéressent, mais aucune n'étudie les injections d'huile grise, à la fois au point de vue des réactions locales qu'elles provoquent, et de leur absorption par les tissus au sein desquels elles ont été pratiquées. Nous allons passer en revue ces divers travaux, en suivant le plan que nous nous sommes tracé : étude des lésions locales provoquées par les injections intra-musculaires d'huile grise, destinée des corps gras injectés, et absorption locale du mercure dans ce genre d'injections.

Il est assez curieux de remarquer que l'idée de reproduire et d'examiner les lésions locales ait suivi d'assez tard le moment où Scarenzio de Pavie et son élève Smirnoff créèrent en 1864 la thérapeutique des injections intra-musculaires d'huile grise. En outre, la majorité des travaux publiés, concernent, non pas les lésions provoquées par les injections intra-musculaires d'huile grise, mais celles que l'on voit à la suite d'injections de sels de mercure insoluble (calomel, oxyde jaune, salicylate). Les seules recherches expérimentales concernant d'une façon précise les lésions locales provoquées par les injections d'huile grise sont consignées dans deux notes publiées à la *Société de Biologie*, par Balzer et Klumpke en juillet 1888, par Balzer et Reblaub en novembre 1888 à la même société. Ces auteurs ont institué une série d'expériences sur des cobayes avec des prépa-

rations mercurielles insolubles (calomel, oxyde jaune et huile grise). Les expériences qu'ils ont réalisées avec l'huile grise leur ont permis de déterminer la nature des lésions provoquées par ces injections, mais la durée de ces expériences, de quelques jours à peine, a été trop brève pour juger de leur entière évolution. Les autres travaux de valeur sur le même sujet, ne sont plus des recherches expérimentales, mais des examens histologiques, provenant de nodules extirpés chez l'homme pour cause d'intoxication. Le type de ces examens est celui qui se trouve dans la belle observation de Ménétrier et Bouchaud (1), nous n'en connaissons pas d'autres où les résultats histologiques soient décrits avec autant de soin et de précision.

Comme nous le disions plus haut, les autres recherches sur les lésions locales, ne concernent que les préparations mercurielles autres que l'huile grise. Bien que les réactions provoquées par le calomel, l'oxyde jaune, etc., soient assez voisines de celles de l'huile grise, elles en diffèrent cependant, non pas par leur nature, mais par leur intensité. Nous rappellerons parmi les principaux travaux publiés sur ce point, ceux d'Allgeyer sur le calomel, de Jadasshon et Zeising qui ont étudié sur le lapin l'action du salicylate et du thymol-acétate de mercure ; l'examen histologique publié par Chotzen d'un nodule humain de thymol-acétate, âgé de 6 ans, les notes de Wolters, et enfin celles de Pezzoli sur le salicylate de mercure. Tous ces travaux n'ont pour nous qu'un intérêt secondaire.

Nous n'avons pas l'intention de rapporter ici les travaux publiés au sujet de l'introduction des corps gras dans l'économie. Nous ferons observer seulement que l'étude dans les tissus modifiés des corps gras servant d'excipient d'huile grise par ces injections n'avait pas été faite avant nous.

On sait depuis longtemps que les graisses, au sens chimique du mot, sont susceptibles d'être assimilées, lorsqu'elles sont

1. Ménétrier et Bouchaud. Stomatite intense et récidivante produite par une injection mercurielle insoluble faite 5 mois auparavant. Guérison par extirpation du foyer de l'injection. *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux*, 29 juin 1906.

chargées ou non de principes thérapeutiques et introduites dans l'organisme. Parmi les notes nombreuses publiées sur ce point, nous rappellerons celle de Daremberg (1) sur les injections sous-cutanées d'huile d'olive chez les cobayes (*Société de Biologie*, 27 octobre 1888).

Les matières grasses, à formule d'hydrocarbure, paraissent au contraire subir un sort différent. Déjà l'emploi, en prothèse faciale, de la paraffine, avait démontré que cette substance introduite sous la peau s'y comportait comme un corps étranger ; on pouvait penser que pour la vaseline, voisine de cette substance, il en était de même. Récemment un travail fait en Allemagne dans le laboratoire de Neisser par Sakurane, d'Osaka (Japon) (2), a paru sur cette question : à propos de l'examen de biopsies provenant de malades ayant reçu, l'un des injections prothétiques de vaseline liquide, l'autre des injections de thymol-acétate de mercure en suspension dans l'huile de vaseline, l'auteur a fait un certain nombre d'expériences pour étudier l'action de la vaseline sur les tissus. De ces expériences, certaines ont été faites uniquement avec de l'huile de vaseline, sur des lapins et des cobayes ; d'autres sur le porc avec de l'huile au thymol acétate. Dans ses recherches, l'auteur pour retrouver la vaseline, l'a colorée par le sudan III, substance que nous avons également employée après lui dans le même but. Les résultats auxquels il est arrivé l'ont amené à considérer l'huile de vaseline injectée dans les tissus comme un corps étranger.

La remarque qui a été faite tout à l'heure à propos de l'étude des réactions locales, s'applique également aux recherches faites sur l'absorption *in situ* du mercure. Ce point a été principalement étudié expérimentalement sur des animaux ayant reçu des sels solubles.

1. Daremberg. Injections sous-cutanées d'huile chez les cobayes et les lapins. *Comptes-rendus hebdomadaires de la Société de Biologie*, 27 octobre 1888.

2. Sakurane aus Osaka (Japon) Uber das Schiksal subkutan injizierter substanzen inbesonderes des paraffins. *Archiven fur dermatologie und syphilis*, LXXX, Band. 3 Heft. 1906.

Laissant de côté tous les travaux qui s'occupent de l'absorption du mercure par l'organisme en général, nous signalerons seulement ceux où cette recherche a été faite par la méthode que nous avons suivie : la méthode histo-chimique. Le principe de cette méthode, applicable à la recherche d'autres métaux, argent et arsenic par exemple, consiste à réduire par l'hydrogène sulfuré tout le mercure qui est dans les tissus. L'usage de cette technique a été introduit par De Michele, Justus et Almkwist (1). Plus tard elle a été modifiée par Conti et Zuccola (2). Ces auteurs ont montré qu'il était important d'acidifier dans des proportions convenables la solution d'hydrogène sulfuré servant à réduire le mercure dans les pièces pour éviter en même temps que la formation de précipités mercuriels celle de composés organiques de fer dont il serait difficile de les distinguer. Malgré ces modifications, la méthode ne peut encore passer pour sûre, et récemment Mazza et Lombardo (3) ont présenté dans la *Riforma Medica*, une intéressante critique de cette technique ; ils montrent en particulier combien il est difficile de faire la part des précipités dûs aux sels de mercure, d'avec ceux de même couleur provoqués par l'action de l'hydrogène sulfuré sur l'hémoglobine réduite. Il faut bien se persuader devant ces critiques que l'on ne possède pas une bonne méthode de recherche du mercure, et que par conséquent l'étude de l'absorption locale est encore peu avancée.

Le coup d'œil que nous venons de jeter sur ces divers travaux est intéressant, en ce sens qu'il montre que malgré l'emploi courant de l'huile grise, on s'est peu préoccupé de l'étudier expérimentalement. Autant sont nombreux les travaux qui con-

1. Almkwist. Etudes expérimentales sur la localisation du mercure dans l'empoisonnement par le mercure. *Nordkist. Medical archiven.* Stockholm, 1903. n° 6.

2. Conti et Zuccola. Sulla fina localizzione del mercurio nel organisme. *Riforma medica*, 3 mars 1906.

3. Mazza et Lombardo. Sulla demostrazione isto chimica del mercurio nei tessuti. *Gacetta internazionale medica.* Febraio 1906. A proposito della demostrazione isto chimica del mercurio. *Riforma medica*, 1906.

cernent sa pharmacologie, autant il y en a peu sur les phénomènes intimes qui président à l'action de ce médicament, phénomènes dont la connaissance pourrait servir peut-être à expliquer, à prévenir les accidents de la méthode et à en mieux régler l'emploi.

PARTIE TECHNIQUE

TECHNIQUE EXPÉRIMENTALE

L'exposé de cette technique peut se faire en étudiant à part la technique générale, c'est-à-dire les conditions communes à toutes ces expériences, et la technique spéciale, c'est-à-dire les conditions relatives à chacun des points spéciaux qui nous occupent.

Technique générale.

Du choix des animaux. — Il n'est pas indifférent de s'adresser à telle ou telle espèce animale. Les auteurs qui ont fait des recherches sur la suppuration amicrobienne (1) ont montré que pour un agent chimique donné, comme le mercure, injecté dans les muscles, les réactions locales observées, bien que de même essence, diffèrent cependant d'intensité suivant l'espèce animale employée. Ils ont ainsi établi une sorte d'échelle dans la série des animaux de laboratoire. C'est ainsi que chez le cobaye, cette réaction est faible, avec peu d'exsudat, qu'elle évolue et regresse assez rapidement. Le lapin réagit beaucoup plus. Chez lui, il se fait une forte exsudation ; du pus amicrobien se collecte autour de l'injection et la régression de ces phénomènes est beaucoup plus lente. Au dire de certains auteurs (Courmont) (2) le chien

1. Lemière. *De la suppuration.* Thèse. Lille, 1891.
2. Courmont. L'inflammation, in Bouchard. *Traité de Pathologie générale*, 1900.

serait plus sensible que le lapin et fabriquerait du pus encore plus facilement que lui. Il est difficile d'assigner à l'homme une place précise qui le rapproche d'une espèce animale donnée à ce point de vue. Le cobaye d'abord, le lapin ensuite, paraissent être les deux animaux, dont les tissus et les humeurs ont les réactions les plus comparables à celles de l'homme ; aussi les avons-nous pris comme animaux d'expérience, en nous servant des animaux les plus gros et les plus forts que nous avons pu nous procurer.

Du choix du point d'injection. — C'est là un détail d'importance capitale. Dans les premières expériences, les injections ont été faites à la base de la cuisse, mais elles se logent facilement entre les muscles, et de plus il en est qui ont déterminé des accidents généraux (embolies graisseuses).

Pour éviter le retour de semblables accidents il est préférable de pratiquer les injections dans une masse musculaire homogène, telle que la masse sacro-lombaire. De plus dans cette région les muscles ne subissent pas de grands déplacements ; c'est encore une raison qui rend ce point propice à l'injection.

Les essais que nous avons fait sur le cobaye ont été satisfaisants ; à cela près qu'on perd quelques animaux parce qu'il peut arriver de blesser avec l'aiguille enfoncée trop profondément, des organes placés devant la masse sacro-lombaire, le rein par exemple. Pour cette raison et aussi parce qu'on ne peut guère pratiquer plus de deux injections sur cet animal, nous avons employé de préférence le lapin.

Chez ce dernier les masses musculaires sont suffisantes pour permettre de faire sur le même animal un certain nombre de piqûres. En étudiant le corps d'un lapin dépouillé, nous avons choisi un certain nombre de lieux d'élection déterminés de façon à pouvoir faire successivement 16 injections sur le même animal. Ce sont :

1° *Les régions scapulaires* (4 injections). — Une injection dans la fosse sus-épineuse, une injection dans la fosse sous-épineuse, de chaque côté.

2° *Masse sacro-lombaire* (6 injections). — Trois de chaque

côté de la ligne médiane formée par les apophyses épineuses ; à un centimètre en dehors d'elles, à deux centimètres environ l'une de l'autre. On repère l'endroit de l'injection à l'aide d'une pointe de feu, de façon à placer la suivante au-dessous.

Membres inférieurs (6 injections). — Trois pour chaque membre inférieur. Une dans l'épaisseur des muscles extenseurs de la cuisse, une dans l'épaisseur des muscles fléchisseurs de la cuisse, une à la base de la fesse contre l'ilium. Au total 16 piqûres.

La place de chaque injection est répérée d'avance sur un schéma qui sert de contrôle. On y marque au fur et à mesure les points où sont faites les injections ; on y inscrit en même temps la date à laquelle elles sont pratiquées, en sorte que lorsqu'un animal meurt en cours d'expérience ou est sacrifié, on sait la place et l'âge de chacune des piqûres qu'il porte sur lui.

De l'instrumentation. — Au début, on s'est servi de la seringue de Lüer, d'un centimètre cube. Nos premières expériences ont été faites en déterminant approximativement le léger mouvement imprimé au piston pour injecter une goutte d'huile ; mais désirant une plus grande précision, nous avons employé systématiquement la seringue de Barthélémy dont une division correspond à l'injection d'un centigramme de mercure, quand on se sert d'une émulsion dosée à 40 parties de mercure pour 60 parties de corps gras (v. p. 14).

Les aiguilles qui nous ont servi sont des aiguilles capillaires ordinaires. Chez le cobaye il y a avantage à se servir d'aiguilles d'un centimètre de longueur seulement, de façon à ne pas pénétrer trop profondément dans la masse sacro-lombaire.

Des précautions à prendre pour les injections. — Au début, craignant de voir nos piqûres infectées, nous avons pris toutes les précautions d'asepsie pour éviter cet accident : stérilisation de la seringue, huile fraîchement préparée, stérilisation de la peau au thermocautère.

La pratique nous a montré que chez l'animal ces précautions étaient inutiles. Nous n'avons pas observé d'infection de nos nodules, malgré l'absence de précautions prises à cet égard.

Les seules, qui soient de quelque importance, consistent à bien planter l'aiguille en pleine masse musculaire, et à attendre un peu avant de faire l'injection, pour voir si l'aiguille n'a pas piqué un vaisseau. Si l'on ne voit pas sortir de sang par l'aiguille, on peut pratiquer l'injection.

Une précaution également très importante est de marquer e point d'injection d'un coup de thermocautère pour pouvoir retrouver la place de chaque injection sur la peau ; et les localiser à bonne distance les unes des autres. Ces injections sont en effet très faciles à placer sur les régions scapulaires, où l'on a des repères fixes, et sur les membres inférieurs, où elles sont très éloignées les unes des autres. Celles de la masse sacro-lombaire sont plus difficiles à bien espacer ; pour cela, il faut, avant de retirer l'aiguille une fois l'injection finie, donner un coup de thermocautère au point où elle traverse la peau. La piqûre suivante sera placée à distance de cette cicatrice facile à retrouver. Malgré ces précautions, la coïncidence de la pointe de feu cutanée avec le foyer d'injection n'est pas parfaite, à cause de la mobilité de la peau et de la contraction des muscles peauciers, qui tendent à remonter vers la tête de l'animal les repères cutanés des piqûres. Aussi peut-il arriver que quelques piqûres faites dans cette région soient très près ou très loin les unes des autres.

De la dose de mercure injectée, par injection et en totalité. Temps séparant les piqûres les unes des autres. — Quel que soit l'excipient choisi, nous nous sommes toujours servi d'une préparation contenant 40 parties de mercure pour 60 parties de corps gras. Primitivement nous avions songé à injecter à l'animal une dose qui aurait été proportionnellement la même que celle qu'on emploie pour l'homme suivant le poids. Il était possible d'y parvenir en abaissant le titre de l'huile grise ; mais les réactions étaient alors si faibles qu'on ne pouvait les retrouver. Aussi avons-nous préféré déterminer empiriquement les doses que pouvait supporter un cobaye sans mourir et celles qu'on pouvait injecter un certain nombre de fois à un même lapin. Pour le cobaye, on peut faire une seule injection d'un centigramme de mercure. Pour le lapin on peut, en les plaçant aux lieux d'élection, répéter 15 à

20 injections de un à deux centigrammes de mercure, et voir l'animal survivre au moins un mois après la dernière piqûre.

Chez l'homme, chaque injection est faite tous les 8 jours ; elle est de 7 à 10 centigrammes de mercure de façon à utiliser théoriquement un centigramme de mercure par jour. Chez nos animaux, nos injections ont été faites à deux ou trois jours d'intervalle, de façon à suivre de près, surtout dans les premiers jours, la série des réactions qui se déroulent dans les tissus.

Technique spéciale.

Des diverses préparations employées pour étudier les lésions locales et l'absorption de l'huile grise. — Les conditions dans lesquelles nous avons fait varier nos expériences, tiennent uniquement à l'emploi d'huiles grises diversement préparées, suivant qu'il s'est agi d'étudier les lésions locales provoquées par les injections, l'absorption du mercure, et le sort de l'excipient dans les tissus.

A-B. Pour *l'étude des lésions locales* ainsi que pour *l'absorption du mercure*, on s'est servi de l'huile grise ordinaire préparée par la méthode de Lafay (1) et dont voici la formule :

Mercure purifié.	40
Lanoline anhydre pure stérile	12
Vaseline blanche.	13
Huile de vaseline stérilisée	35
	100

Cette substance portée sous le champ du microscope et examinée en lame mince se présente comme une matière vitreuse, transparente, réfringente, au milieu de laquelle se trouvent de petits globes métalliques, dont les plus gros ont les dimensions d'une cellule adipeuse, les plus petits celles d'un globule sanguin. La disposition de ces globules est irrégulière, mais ils n'ont aucune tendance à se mettre en amas.

1. Lafay. Pharmacologie de l'huile grise. *Société de Dermatologie*, novembre 1906.

C. Pour *l'étude des corps gras* il était nécessaire, pour savoir ce que devenaient les diverses substances entrant dans la constitution de l'excipient, de procéder par analyse et d'expérimenter :

1° Avec une huile exclusivement préparée à l'aide de lanoline ou d'oléine, corps gras d'origine végétale ou animale.

2° Avec une huile préparée uniquement avec du mercure et de la vaseline, substance grasse dont la formule chimique est celle d'un hydrocarbure.

3° Enfin désirant comparer l'aspect d'une injection huileuse avec celui d'une injection de mercure où il n'entre pas de corps gras, nous avons fait préparer une émulsion de mercure dans du sirop de glycose, corps susceptible d'être resorbé par les tissus 24 heures après son injection sans laisser de traces.

Il est indispensable, pour comprendre comment ces divers produits ont été utilisés, d'entrer dans quelques détails sur leur préparation.

Préparation de l'huile grise à l'oléine. — Cette huile se prépare avec beaucoup de facilité. Elle n'a d'autre inconvénient que l'obligation où l'on est d'agiter le récipient qui la contient au moment de s'en servir, le mercure divisé tombant au fond à cause de la fluidité de l'excipient. L'oléine peut être suivie très facilement dans les tissus, comme nous le verrons, à l'aide de l'acide osmique ; l'aspect de cette huile au microscope, est le même que celui de l'huile grise ordinaire.

Préparation de l'huile grise à la vaseline colorée. — On sait que la vaseline n'est pas impressionnée par l'acide osmique ; aussi pour pouvoir la retrouver, il a fallu d'abord la colorer avant de l'injecter. C'est là une première difficulté mais ce n'est pas la seule. Il est extrêmement difficile d'obtenir une division parfaite du mercure dans une huile préparée à l'aide de vaseline à l'exclusion d'aucun autre corps gras. On peut cependant obtenir une préparation convenable en commençant à incorporer le mercure à une petite quantité de vaseline, et en ajoutant celle-ci peu à peu dans les jours qui suivent. Il est nécessaire de battre l'huile au mortier pendant dix jours au moins ; encore, au bout de ce temps, le mercure n'est-il pas aussi finement

divisé que dans une bonne huile grise ; la faible quantité d'oléine qu'on ajoute à l'huile de vaseline dans la préparation de Lafay n'a d'autre but que de rendre l'émulsion plus facile.

Mais une huile grise préparée simplement avec de la vaseline ne peut être mise en évidence dans les tissus. Il faut d'abord la colorer, avant de la mélanger au mercure et de l'injecter.

Très peu de substances sont capables de se dissoudre dans la vaseline et de la colorer ; les nombreux essais faits avec les matières colorantes qu'on trouve ordinairement dans les laboratoires ne nous ont donné aucun résultat.

Nous nous sommes d'abord servi d'une émulsion de carmin dans la vaseline. Les fragments de cette substance retrouvés dans les tissus font présumer de la situation de la vaseline, mais ils ne donnent que des preuves indirectes de sa présence dans les tissus.

Il existe cependant trois substances colorantes solubles dans la vaseline. Ce sont : LA CAROTINE OU CAROTÈNE, L'ORCANETTE, LE SUDAN III.

La carotine nous a été indiquée par M. Nonotte, interne en pharmacie, comme pouvant colorer la vaseline. Ce corps, qui s'extrait de la carotte, est un hydrocarbure, comme la vaseline, et son identité de constitution chimique, pouvait *à priori* faire prévoir sa solubilité dans ce produit.

La préparation de cette substance est assez compliquée, on ne la trouve pas dans le commerce.

Il faut pour en avoir une quantité capable de colorer quelques centimètres cubes de vaseline, pulper au moins deux kilogrammes de carottes, les lixivier à l'éther de pétrole, et évaporer l'éther à l'air libre en ayant soin d'ajouter la vaseline. Faute de cette précaution le produit s'oxyde et se décolore. Si l'on veut l'obtenir pur, non dissous dans la vaseline, il faut l'évaporer dans un gaz inerte comme l'hydrogène.

Nous nous sommes servis de ce produit au début, la couleur qu'il donne à la vaseline est rouge orange sur une grande épaisseur, jaune serin, en lame mince. Seulement, même dissous dans la vaseline, il s'oxyde très vite et se décolore. Pour

cette raison et pour ses difficultés de préparation nous en avons abandonné l'emploi.

Les deux autres substances colorant la vaseline, l'orcanette et le sudan III nous ont été indiquées par M. Guignard, professeur de botanique à l'Ecole de Pharmacie. Dans nos recherches bibliographiques, nous avons vu que Sakurane (1) avait employé le sudan avant nous dans le même but. Laissant de côté l'orcanette, qui ne donne pas à la vaseline une coloration assez foncée, nous nous sommes seulement servis du sudan.

Ce produit (amido, azo-benzol, azo-β naphtol) sert à colorer en botanique les graisses végétales : il est employé dans la coloration microscopique des gouttelettes de graisse qui se trouvent à l'intérieur des cellules spéciales secrétant l'huile essentielle de certaines plantes (2).

Le sudan est très soluble dans la vaseline à chaud. Il lui communique une coloration rouge si foncée que la vaseline en est rendue opaque. Mais en refroidissant le sudan se précipite en majeure partie tout en restant en suspension dans la vaseline. On peut s'en assurer en regardant au microscope une goutte de vaseline. Il est donc nécessaire de prendre certaines précautions pour obtenir une solution débarrassée de toute précipitation. Voici la technique qui a été suivie. Prenant un poids égal de vaseline et d'éther de pétrole nous avons saturé ce dernier à 37° de matière colorante. La solution d'éther de pétrole filtrée, a été mélangée à la vaseline, et celle-ci maintenue à 37° jusqu'à évaporation complète de l'éther.

C'est avec cette vaseline de coloration rouge cerise que nous avons fait préparer l'huile qui a servi à nos expériences et dont le dosage est de 40 parties de mercure pour 60 parties d'huile de vaseline colorée. L'examen microscopique de cette

1. Sakurane. Uber das Schicksal subkutan injezierster substanzen in besonderes des Paraffins. *Archiven für dermatologie und syphilis*, LXXX, Band, 3 Heft. 1906.

2. L. Guignard. Emploi de l'hydrate de chloral pour dissoudre la matière colorante de l'orcanette et du sudan III. *J. de botanique*, t. IV 1906, p. 447, note.

substance la montre sous forme de plages jaunes, uniformément colorées, contenant un certain nombre de globules de mercure, peut-être un peu plus gros et un peu plus inégaux que dans l'huile préparée avec la formule de Lafay.

Préparation de l'émulsion de mercure au glycose. — Cette préparation est très simple. On se sert de sirop de glycose frais et stérilisé, la précaution est très importante ; faute de l'observer, on peut avoir des accidents d'infection au niveau des piqûres.

Avec ce sirop on fait une préparation au taux de 40 parties de mercure pour 60 parties de glycose. Pour utiliser cette préparation, il faut la faire tiédir, car elle est presque pâteuse à froid.

Ce produit nous a servi pour démontrer des faits particuliers relatifs aux corps gras injectés. Son aspect au microscope est le même que celui d'huile grise ordinaire.

TECHNIQUE HISTOLOGIQUE

Technique générale

Prélèvement des pièces. — On ne peut pas songer à les enlever par biopsie. Les animaux sont sacrifiés par saignée, chaque fois qu'on peut le faire. Les pièces sont prélevées une fois la rigidité cadavérique établie, de façon à profiter de ce phénomène qui maintient ferme le foyer d'injection et en rend l'extirpation plus facile.

Le prélèvement se fait après avoir dépouillé l'animal, en recherchant, à l'aide du schéma qui lui appartient, la place de chaque injection. Au fur et à mesure qu'on les découvre et qu'on les enlève, on les classe de façon à pouvoir facilement retrouver leur âge et leur situation.

Fixation des pièces. — Au début, les pièces ont été fixées dans l'alcool à 90°. Mais cette fixation est mauvaise ; elle rétracte le tissu musculaire, aussi lui avons-nous préféré la fixation au formol à 10 0/0 qui affermit les tissus sans les durcir.

Les autres détails de technique histologique sont différents suivant chaque point particulier, aussi est-il nécessaire de les examiner à part.

Technique spéciale.

A. Technique appliquée à l'étude des lésions locales. — Pour l'étude de ces lésions, nous nous sommes servis des métho-

des ordinairement usitées en histologie, c'est-à-dire, inclusion à la paraffine, coloration par l'hématéine éosine et le van Gieson : cette méthode permet de suivre des lésions anatomiques locales, et même la distribution des globules de mercure dans les tissus, mais elle ne donne que des renseignements incomplets sur la disposition des corps gras au milieu de ces lésions.

B. Technique appliquée à l'étude des corps gras dans le nodule d'huile grise. — Les techniques qui vont être décrites ont servi à la fois, à fixer la disposition des corps gras au milieu des tissus en réaction, et à préciser quels sont ceux de ces corps qui sont absorbés et ce que deviennent les autres.

1. *Pièces injectées à l'huile grise préparée exclusivement avec l'oléine ou la lanoline.* — Pour utiliser ces pièces et mettre en évidence l'oléine, il faut les fixer à l'aide d'une solution d'osmium à 2 0/0. Cette fixation peut d'ailleurs être faite même si la pièce a déjà séjourné dans le formol à 10 0/0.

On laisse la pièce de deux à quatre heures dans le réactif fixateur, et on la lave 24 heures à grande eau. On peut l'inclure à la paraffine, la couper et l'examiner sans coloration, ou en colorant à la safranine Poirrier. Ces pièces nous ont été très utiles pour démontrer la situation de l'oléine à divers états du nodule et son absorption par les leucocytes.

2. *Pièces injectées à l'huile grise préparée exclusivement à l'aide de vaseline colorée.* — L'examen de ces pièces nécessitait une technique spéciale. En effet la vaseline, n'étant pas impressionnée par l'osmium, et étant soluble dans les substances servant d'ordinaire à l'inclusion des pièces, il fallait renoncer à l'emploi des méthodes courantes.

Nous avons d'abord tenté d'employer la technique de congélation comme on l'utilise d'ordinaire.

Malheureusement, cette technique ne donne pas de résultats positifs employée de cette façon. La vaseline se dissout dans les corps qui sont employés pour le refroidissement par évaporation, tels que l'éther sulfurique, l'éther de pétrole, le chlorure d'éthyle. Nous avons tenté aussi de couper nos pièces après les avoir plongées dans un tube contenant de l'eau, congelée à

l'aide de mélanges réfrigérants. Là encore nous avons échoué, la pièce se coupe mal.

Sans renoncer à nous servir du principe de cette méthode, nous l'avons modifiée de façon à la rendre appliquable à notre cas partieulier.

N'ayant pas à notre disposition le microtome à congélation de Malassez d'un usage si pratique, nous nous sommes servis de l'air liquide pour solidifier nos pièces (1).

On livre ce gaz liquéfié dans le commerce dans des ballons de verre à doubles parois séparées par un espace où le vide a été pratiqué. A l'aide de réactifs introduits dans cet espace, on en a argenté toute la surface intérieure. Un tel appareil est un thermo-isolateur d'Arsonval ; un litre d'air liquide se conserve trois jours dans cè flacon en s'évaporant lentement ; il suffit pour cela de le boucher avec un simple tampon de coton.

Pour s'en servir, il faut non pas verser directement l'air liquide, ce qui expose à casser l'appareil au niveau du goulot, où se trouve la soudure de la double paroi du ballon, mais puiser le liquide à l'aide d'une petite cupule, d'un dé à coudre muni d'un fil de fer. On retire alors ce petit récipient plein d'un liquide vert clair qui s'évapore comme de l'eau en caléfaction.

On jette dans le dé la pièce à congeler et au bout de 30 secondes, lorsqu'elle est devenue toute blanche, on la retire avec des pinces. Lorsqu'elle est retirée et qu'elle tombe sur la table, elle rend un son sec. Il ne faut pas laisser la pièce immergée dans l'air liquide plus de 30 à 40 secondes, sans quoi elle se fendille.

On entoure la pièce d'une compresse, ou mieux, on la place dans une logette préparée d'avance dans un bouchon. On fait une ligature autour du corps isolant et avec le rasoir imbibé d'alcool, on essaie de faire des coupes à la main.

Au début, le rasoir ne mord pas, mais lorsque la pièce est à la température voulue, on peut faire quelques coupes assez minces,

1. G. Brissy. *Comptes-rendus hebdomadaires de la Société de Biologie*, 25 juin 1907. Sur la congélation des pièces histologiques par l'air liquide.

à main levée ; la vaseline, solidifiée comme le reste des tissus, se laisse couper sans bouger de place et ne reste pas sur le rasoir.

Les coupes, jetées dans l'eau, sont examinées dans la glycérine avec ou sans coloration.

Pour colorer ces coupes, et trancher sur la coloration jaune des taches de vaseline colorée, il vaut mieux employer de préférence au picro-carmin, le carmin lithiné. Les coupes traitées par ce colorant sont passées dans l'alcool chlorhydrique à 2 0/0, et montées dans la glycérine. Il se perd dans ces manipulations quelques gouttes de vaseline, mais il en reste en place suffisamment pour étudier sa disposition dans la pièce.

Fait curieux, lorsqu'on pratique des coupes sur des pièces aussi durcies, même lorsque la pièce a la dureté de la pierre, le le rasoir ne s'abîme pas, s'il est manié légèrement. Au contact de la lame la pièce se réchauffe dans ses parties superficielles, qui présentent une consistance moins dure. La section est plus facile, et c'est ce qui empêche le rasoir de s'ébrécher. Ajoutons enfin que les lésions bien connues que produit la congélation du muscle strié (Voir *Traité technique d'Histologie* de Ranvier, 2e éd., p. 373) ne gênent pas l'observation.

3. *Pièces injectées à l'aide d'une émulsion de glycose.* — Ces pièces ont été traitées par les méthodes ordinaires, mais leur fixation a été faite à l'acide osmique, pour démontrer l'absence de gouttelettes de graisse dans les leucocytes des nodules provoqués par ces injections.

C. Techniques appliquées à l'étude de l'absorption locale du mercure métallique dans les injections d'huile grise. — Pour démontrer dans les foyers d'injections la présence du mercure en voie d'assimilation, c'est-à-dire sous une forme différente de celle où il a été injecté, on détermine la précipitation totale de ce métal dans les tissus à examiner.

Les pièces ainsi traitées sont ensuite soumises à une technique histologique spéciale. Elles subissent en réalité deux techniques, une technique histo-chimique et une technique histologique.

1. *Technique histo-chimique.* — Utilisée, d'abord par

Almkwist (1), modifiée par Conti et Zuccola (2), cette méthode, que nous avons employée sans y apporter de modifications nouvelles, consiste à faire agir pendant 24 heures sur les pièces à étudier une solution d'hydrogène sulfuré saturée, fraîche, et acidifiée par l'acide nitrique pur.

Dans ces conditions, que la pièce ait été injectée avec du mercure métallique, des sels de mercure solubles ou insolubles, tout le mercure en excès dans les tissus est précipité à l'état de sulfure noir. Le reste, c'est-à-dire la faible quantité de ce métal qu'on suppose combinée aux tissus ou aux humeurs à l'état de sel organique soluble, d'albuminate ou de nucléinate de mercure, subirait également la réaction de l'hydrogène sulfuré.

Seulement la réaction produite est différente de la précédente.

Lorsqu'on fait agir l'hydrogène sulfuré sur une solution d'albuminate de mercure, au lieu d'un dépôt noir de sulfure de mercure, on remarque la production, dans cette solution, d'une coloration brune, sans pour cela qu'il se soit formé de précipité. Il s'est produit un composé sulfuré organiqne, un sulfo-albuminate de mercure, dont les propriétés objectives sont différentes de celles du sulfure noir.

C'est précisément cette dernière réaction qu'on cherche à obtenir, et qui se verrait au microscope sur les éléments cellulaires du nodule ayant fixé du mercure.

Tel serait le mécanisme chimique de cette technique. Il faut maintenant revenir sur un certain nombre de points qui en concernent le détail.

La solution d'hydrogène sulfuré doit être préparée fraîchement. Quelques bulles de gaz se dégageant spontanément de la solution au moment où l'on s'en sert indiquent qu'elle est saturée.

L'acidification de cette solution se faisait dans la technique d'Almkwist à l'aide d'acide picrique. On se servait d'une solu-

1. Almkwist. Etudes expérimentales sur la localisation du mercure dans l'empoisonnement par cette substance. *Nordkist medical archiven.* Stockholm, 1903, N° N° 6.

2. Conti et Zuccola. Sulla fina localizzione del mercurio nel organisme. Riforma medica, 3 mars 1906.

tion saturée d'acide picrique, et on acidifiait à 4 0/0. Conti et Zuccola ont employé à sa place l'acide nitrique pur en solution de 4 à 10 0/0.

On fait agir l'hydrogène sulfuré en solution acide de façon à ne pas impressionner en même temps que les sels de mercure les sels organiques de fer des tissus. En effet, en solution acide, la précipitation des sels de fer par l'hydrogène sulfuré ne se fait pas.

L'acidification de la solution serait au dire des auteurs le point délicat de la technique. Ils conseillent de préparer des solutions dont le taux en acidité aille de 1 à 10 p. 0/0. Dans ces conditions, parmi les pièces plongées dans ces solutions diverses, quelques-unes présenteraient une réaction nette sans qu'on puisse prévoir si cette réaction se fait mieux en solution acide forte ou faible.

Lorsqu'on ajoute l'acide, il se produit un dégagement de gaz sulfhydrique, et en même temps un dépôt de soufre naissant. Il est inutile de filtrer la solution avant d'y plonger les pièces, le dépôt se reproduit au fur et à mesure.

C'est seulement lorsque la solution est ainsi préparée qu'on y plonge les pièces, qu'on a pris soin de ne pas porter d'abord dans un liquide fixateur de nature à troubler la réaction.

Enfin, il ne faut pas maintenir plus de 24 heures le fragment plongé dans la solution, faute de quoi, la coloration brune de l'albuminate de mercure tendrait à disparaître en solution acide.

En même temps que les pièces d'étude, il faut avoir soin de se servir de fragments témoins, provenant d'animaux n'ayant pas été injectés, de façon à comparer les pièces entre elles.

Malgré les résultats considérés comme positifs publiés par les auteurs italiens, cette méthode ne saurait être à l'abri de toute critique. Rappelons que Mazza et Lombardo ont mis en doute la réalité des précipités obtenus et qu'il est en tout cas difficile de distinguer de ceux provoqués par l'hydrogène sulfuré sur l'hémoglobine réduite phagocytée par les leucocytes.

Le seul point différent dans l'emploi que nous avons fait de cette méthode tient à ce que, tandis que les auteurs qui l'ont

utilisée avant nous se sont servis de pièces provenant surtout d'injections faites avec des sels solubles ou insolubles de mercure, nous l'avons uniquement fait servir à l'étude de fragments dans lesquels le mercure avait été injecté à l'état métallique sous forme d'huile grise. C'est probablement à ce fait qu'est due la différence de nos résultats avec ceux des précédents auteurs.

2. *Technique histologique appliquée à l'étude de ces pièces.* — On peut inclure et couper ces pièces par les procédés ordinaires : celloidine ou paraffine. Le seul détail de technique important pour l'étude de ces coupes est la coloration.

Désirant apprécier des réactions chimiques cellulaires qui ne sont pas très intenses, il importe de ne pas en gêner l'observation par des colorations vives, comme les bleus ou l'hématéine. Le colorant le meilleur, à notre avis, est le carmin de Orth, que l'on emploie chaque fois qu'il s'agit de rechercher du pigment, ou des précipités métalliques dans les tissus. La coloration rose et claire des noyaux, et des corps protoplasmiques, facilite cette recherche dans une certaine mesure.

EXPERIENCES

I. — Expériences relatives à l'étude des lésions locales provoquées par les injections intra-musculaires d'huile grise

A. — EXPÉRIENCES SUR LES COBAYES

Expérience 1. — Un cobaye reçoit dans l'épaisseur des muscles fléchisseurs de la cuisse, au niveau de la base de ce segment, du côté droit, une injection d'une goutte d'huile grise faite à l'aide de la seringue de Lüèr de 1 ccmc.

L'injection est faite le 12 novembre 1906.

L'animal meurt le 16 novembre, quatre jours après l'injection.

A l'autopsie, il est impossible de retrouver le point d'injection dans les muscles. L'examen des organes montre que l'animal a dû mourir de néphrite aiguë.

Expérience 2. — Un cobaye de forte taille reçoit une injection d'une goutte d'huile grise dans les muscles fléchisseurs de la cuisse du côté droit et du côté gauche.

L'injection est faite le 12 novembre ; avec la seringue de Lüèr.

L'animal meurt trois jours après avec des convulsions.

A l'autopsie on retrouve dans les muscles les 2 foyers d'injection.

L'un d'eux est intermusculaire, l'autre est intramusculaire. Chacun d'eux se présente comme une tache grisâtre allongée dans le sens du muscle et d'un centimètre de long sur trois millimètres de largeur. Cette tache est entourée d'une zône gélatineuse sur la pièce fraîche, blanche opaque sur la pièce fixée. — Cette zône périphérique a un millimètre d'épaisseur.

Les deux pièces sont prélevées et portées dans l'alcool à 90°.

L'examen complet des organes démontre que le cœur est plein de caillots. L'oreillette droite contient un caillot volumineux, adhérent aux parois. Ce fait, rapproché de la situation de l'injection d'un des côtés qui se trouvait entre les muscles et près de gros vaisseaux donne à penser que de l'huile a pu

être injectée à l'intérieur des veines de la région et déterminer ainsi une thrombose cardiaque.

Expérience 3. — Un cobaye reçoit une très petite quantité (une demi-goutte) d'huile grise, injectée à l'aide de la seringue de Lüer, dans la masse sacro-lombaire, à 5 millimètres de profondeur et à 1 centimètre au-dessus de l'articulation de la hanche.

L'injection est faite le 17 novembre 1906.

Dans les jours qui suivent, la palpation de la région où a été faite la piqûre, révèle la présence d'une petite tumeur grosse comme un pois, surélevant en un point la masse sacro-lombaire dans laquelle elle semble enchassée. Elle est ferme, régulière, un peu douloureuse. A côté d'elle on en trouve une autre, qui est sous-cutanée, adhérente à la face profonde de la peau, mais qui glisse avec elle sur les plans sous-jacents.

Le 24 novembre 1906, l'animal est sacrifié, 7 jours après la piqûre. A l'autopsie on trouve à l'endroit de l'injection deux nodosités, l'une sous-cutanée, l'autre intramusculaire.

Le nodule sous-cutané se trouve au niveau où la piqûre a laissé sa trace sur la peau. Il provient de la perte d'un peu d'huile grise dans le tissu cellulaire sous-cutané au moment du passage de l'aiguille. Il se présente comme un noyau jaunâtre, à centre gris, et de consistance ferme.

Pour examiner le nodule intramusculaire, on enlève dans sa totalité la masse sacro-lombaire à l'aide de deux incisions rasant les apophyses épineuses et les apophyses transverses.

Des coupes perpendiculaires à la direction de cette masse musculaire démontrent l'aspect macroscopique de la nodosité : elle se présente sous la même forme que le nodule sous-cutané. Ses dimensions sont de 1 centimètre de longueur sur autant de largeur : elle est nettement limitée du tissu qui l'entoure. Sur la pièce fixée au formol son aspect est celui d'un tubercule cru, avec un centre grisâtre ou l'on distingue des traces d'huile grise et une périphérie blanche, d'aspect couenneux, qui se laisse facilement détacher des tissus qui l'entourent.

Cette pièce est fixée dans le formol pour l'examen.

Expérience 4. — Un cobaye reçoit une injection faite dans les mêmes conditions que dans la précédente expérience, mais il est sacrifié 13 jours après la piqûre, le 28 novembre 1906.

Comme le précédent, ce cobaye présente une petite tumeur au point d'injection, mais au moment où on sacrifie l'animal cette tumeur a presque disparu à la palpation.

A la coupe, on retrouve la piqûre intramusculaire mais avec peine. On trouve en plein muscle une petite zône grise, au-dessus de laquelle se voit une traînée hémorragique ancienne, marque évidente de la piqûre.

Il semble déjà que la réaction qui s'est faite soit en voie de régression. La pièce est fixée au formol. Les organes paraissent sains.

Expérience 5. — Elle est destinée à reproduire les expériences précédentes, en étageant l'examen des pièces sur un temps plus long que le précédent.

Six cobayes reçoivent une injection d'une goutte d'huile grise, faite à la seringue de Lüer, au lieu d'élection — masse sacro-lombaire — à un centimètre au-dessus de la crête iliaque. L'injection est faite le 3 décembre 1906.

Ces animaux doivent être sacrifiés de façon à obtenir des nodosités vieilles d'au moins un mois.

Quatre de ces animaux meurent dans les jours qui suivent l'injection. L'autopsie démontre que l'aiguille a traversé la totalité de la masse sacro-lombaire et que l'huile grise a été injectée soit dans la cavité abdominale soit dans un organe de cette cavité.

Les deux autres animaux sont sacrifiés le 27 décembre et le 3 janvier, 24 et 30 jours après la piqûre.

A l'autopsie le foyer d'injection est retrouvé facilement, son aspect macroscopique est le même que celui des pièces âgées de 15 jours, avec cette différence qu'il est un peu plus réduit, 6 mm. de diamètre environ. Les pièces sont fixées au formol.

Cette première série nous a mis en possession d'injections âgées de 3, 7, 13, 24 et 30 jours. L'examen de ces pièces, nous a donné un premier aperçu de l'évolution des réactions locales, mais le cobaye ne supportant pas plus d'une injection, nous avons repris ces expériences sur le lapin, animal plus facile à manier.

B. — EXPÉRIENCES SUR LE LAPIN

Les expériences faites sur le lapin pour l'étude des réactions locales peuvent se grouper en trois séries. Dans chacune de ces séries, les animaux en expérience ont reçu 16 injections d'un centigramme de mercure, mais ils ont été sacrifiés au bout d'un temps différent pour chaque série. Ceux de la première ont été gardés un mois environ, ceux de la seconde trois mois, ceux de la dernière, 5 mois. Enfin, quelques animaux, survivant au bout de ce temps ont reçu des injections nouvelles pour voir quelle serait la dose nécessaire pour les faire mourir. Ces expériences ont été faites de la même façon pour les trois séries. Les animaux ont été piqués tous ensemble, pour chaque série, les mêmes jours, à la même place pour tous. Ces expériences ont porté sur 8 animaux (2 pour la première série, 2 pour la seconde, 4 pour la troisième). Elles ont été commencées le 23 décembre 1906 et ainsi conduites :

Numéro des piqûres	Situation des piqûres	Date à laquelle elles ont été pratiquées	Age des piqûres		
			1re série (1 mois)	2e série (3 mois)	3e série (5 mois)
1.	Fosse sus-épineuse droite	23 déc. 1906	40 jours	99 jours	160 jours
2.	Fosse sus-épineuse gauche. . . .	31 déc. 1906	33 »	93 »	»
3.	Fosse sous-épineuse droite	2 janv. 1907	31 »	90 »	»
4.	Fosse sous-épineuse gauche. . . .	4 »	29 »	87 »	»
5.	Masse sacro-lombaire. Côté droit. Partie supérieure	8 »	25 »	83 »	»
6.	Masse sacro-lombaire. Côté droit. Partie moyenne .	12 »	21 »	79 »	»
7.	Masse sacro-lombaire. Côté droit. Partie inférieure.	14 »	19 »	77 »	»
8.	Masse sacro lombaire. Côté gauche. Partie supérieure	16 »	17 »	75 »	»
9.	Masse sacro-lombaire. Côté gauche. Partie moyenne	18 »	15 »	73 »	»
10.	Masse sacro-lombaire. Côté gauche. Partie inférieure	20 »	13 »	71 »	»
11.	Membre inférieur droit. Muscles fessiers . . .	22 »	11 »	69 »	»
12.	Membre inférieur droit. Muscles extenseurs de la cuisse	24 »	9 »	67 »	»
13.	Membre inférieur droit. Muscle fléchisseur de la cuisse	26 »	7 »	65 »	»
14.	Membre inférieur gauche. Muscles fessiers. . . .	28 »	5 »	63 »	»
15.	Membre inférieur gauche. Muscles extenseurs de la cuisse	30 »	3 »	61 »	»

Numéro des piqûres	Situation des piqûres	Date à laquelle elles ont été pratiquées	Age des piqûres		
			1re série (1 mois)	2e série (3 mois)	3e série (5 mois)
16.	Membre inférieur gauche. Muscle fléchisseur de la cuisse	2 fév. 1907	0 »	59 »	120 »

Voici les résultats de ces trois séries expérimentales.

Expérience 6. — 2 lapins. Expérience commencée le 23 décembre 1906. Terminée le 2 février 1907 : 16 piqûres, dont la dernière est faite une heure avant de sacrifier l'animal, et dont la plus âgée compte 40 jours.

Au fur et à mesure que les piqûres sont pratiquées, on sent se développer à leur place au bout de 4 à 5 jours, une tumeur ronde, qui devient grosse comme une noisette, résistante et dure, qui met 30 jours environ à acquérir son plein développement, puis qui régresse lentement. Au moment où l'animal va être sacrifié, on commence à sentir les piqûres des membres inférieurs.

Celles de la masse sacro-lombaire sont les plus volumineuses ; enfin les piqûres des fosses sus et sous-épineuses semblent en voie de régression.

Pendant la durée de cette expérience, les animaux se sont assez bien porté. On a négligé de les peser ; mais ils ne paraissent pas avoir maigri. Pas de diarrhée. Un des animaux est sacrifié par saignée le 2 février 1907. Il est autopsié de suite après la mort.

On le dépouille complètement, et après avoir enlevé les organes des cavités thoraciques et abdominales, on recherche à l'aide du schéma appartenant à l'animal la place des diverses injections.

L'animal est gras ; les organes paraissent sains, le foie et le rein, en particulier, n'offrent rien d'anormal. La substance corticale du rein n'est pas blanche comme il nous est arrivé de la trouver dans d'autres expériences.

Pas d'hémorragie du tube digestif.

Pas d'altérations de la muqueuse buccale.

Un seul détail très curieux. Bien que l'animal fût un individu jeune, l'aorte thoraco-abdominale présente deux ectasies fusiformes grosses comme une anse intestinale de l'animal. De plus, les parois du vaisseau sont dures, cassantes. La pièce a été examinée et a démontré une calcification complète de la tunique moyenne du vaisseau : les lésions sont-elles dues à l'empoisonnement par le mercure ? Il est difficile de se prononcer sur ce cas, toujours est-il qu'on est arrivé à en produire de semblables par l'injection aux lapins de toxine diphtérique et à l'aide d'autres intoxications.

Les injections d'huile grise sont facilement retrouvées ; celles des régions scapulaires sont assez facilement isolées les unes des autres. Il en va de

même de celles des membres inférieurs. Seules celles de la région lombaire chevauchent par place.

Chacune des pièces est isolée à l'aide d'un petit couteau de Graefe, celui-ci étant surtout utile pour dégager les nodules de la masse sacro-lombaire, des apophyses costiformes, qui gènent leur isolement. D'une façon générale l'aspect est différent de ce qu'on trouve chez le cobaye.

Les piqûres examinées suivant leur âge, en commençant par les plus jeunes présentent l'aspect suivant :

La piqûre qui vient d'être faite et examinée avant que toute réaction ait commencé, se présente comme une tache grisâtre, qui salit la blancheur du muscle où on l'a injectée. En immergeant la pièce dans l'eau, on peut apercevoir l'huile qui semble s'être localisée, dans les espaces interfasciculaires.

Les piqûres âgées de quelques jours, 1 à 4 ou 5 jours, se présentent ainsi : au centre une zône grise, une tache assez foncée et homogène, large comme une lentille, entourée d'une zône périphérique d'un blanc opaque, épaisse de 1 à 3 millimètres, dont l'épaisseur augmente progressivement avec l'âge de la piqûre. La tache centrale est formée par le mercure, la partie extérieure par la zône de la réaction. La piqûre est allongée dans le sens du muscle de 2 à 4 centimètres sur 5 à 8 millimètres de largeur.

Très rapidement, l'aspect change ; sur les piqûres de 8 à 20 jours, l'aspect est différent. La réaction devient beaucoup plus considérable ; il en résulte que la zône centrale est dissociée à l'état de poussière grisâtre, dans la zône blanche, qui a grossi et a pénétré à son intérieur. Le nodule, dès lors constitué, se présente comme une masse, grosse comme un grain de raisin, puis comme une grosse noisette vers le 30e jour, date vers laquelle la réaction est à son acmé. Cette tumeur, de coloration blanche, opaque, fait corps avec le muscle dont on peut cependant la séparer assez facilement. A la coupe, la partie centrale, est crémeuse, la partie périphérique, demi-solide. L'aspect grisâtre de la partie centrale donne assez bien à ce nodule l'apparence d'un tubercule en voie de ramollissement ;

Dans les injections les plus âgées (20-40 jours) le nodule devient plus petit ; et de plus sa couleur change, au fur et à mesure qu'il vieillit, sa couleur tire sur le jaune clair ; mais la tumeur reste toujours molle, sans tendance à la sclérose.

Tel est l'aspect des nodules dans les régions scapulaires et la masse sacro-lombaire. Au niveau des membres inférieurs il en est différemment : les nodules y sont plus gros, que d'autres du même âge situés dans des régions différentes ; et lorsqu'ils sont durcis et coupés par le milieu, on remarque souvent, excentriquement à la zône de réaction, ou même la pénétrant, une zône hémorragique, qui peut être importante, parfois plus grosse que le nodule lui-même, et qu'il est très fréquent d'observer aux membres inférieurs. Nous attribuons cet aspect particulier à la mobilité des muscles

porteurs de piqûres ; tandis qu'au contraire les muscles de la colonne vertébrale et de l'omoplate ont des points d'insertion plus rapprochés et une mobilité moins considérable.

Les pièces recueillies dans leur ordre chronologique, sont fixées dans le formol à 10 pour 100, et mises de côté pour l'examen.

Expérience 7. — 2 lapins. Commencée le 23 décembre 1906. Terminée le 31 mars 1907.

Des deux animaux, l'un a paru bien supporter les piqûres, l'autre avait maigri considérablement, présentait de l'ascite et une grosse tumeur kystique au niveau d'un foyer d'infection au membre postérieur gauche. Pensant trouver des lésions plus intéressantes chez ce dernier que chez l'autre, nous l'avons sacrifié. A l'autopsie nous avons reconnu qu'il était atteint de coccidiose généralisée, et que la tumeur kystique du membre inférieur était un kyste à coccidies, développé au point d'une injection.

L'autre animal a été sacrifié également. Chez lui, toutes les piqûres, depuis la plus jeune, âgée de 59 jours, jusqu'à la plus vieille âgée de 99 jours avaient le même aspect. Nodosités du volume d'une petite noisette, jaune paille, avec des points gris à la coupe, de consistance ferme, mais non scléreuse. Il est à remarquer que les injections les plus récentes étaient un peu plus grosses que les autres, mais la différence était à peine sensible. Devant cette identité d'aspect de toutes les pièces, nous n'avons pas cru devoir les examiner toutes, et nous avons seulement gardé la plus jeune et la plus âgée.

Expérience 8. — 2 lapins. Commencée le 23 décembre. Terminée le 31 mai 1907. Un des animaux avait succombé à une piqûre, placée trop profondément dans la masse sacro-lombaire; et qui avait blessé le rein.

Le second a été sacrifié le 31 mai, 160 jours après le début de l'expérience. Les nodules ont un aspect identique à celui de l'expérience précédente. Ils ne paraissent pas plus gros, ni plus petits. Leur couleur est la même. Bien que l'examen de ces pièces nous ait paru négligeable après les résultats obtenus par les expériences précédentes nous avons cependant prélevé la piqûre la plus jeune et la plus âgée, comme précédemment.

Expérience 9. — Sur les animaux qui nous restaient nous avons tenté de pratiquer une nouvelle série d'injections. Aucun d'eux n'a supporté la série complète. L'un d'eux a succombé à la seconde piqûre, qui avait été placée dans la région du cou, près des lames vertébrales ; cette piqûre avait déterminé une paraplégie complète, avec paralysie du diaphragme et intégrité des membres supérieurs. A l'examen le nodule tendait à fuser vers la cavité rachidienne entre l'espace assez large des lames vertébrales à ce niveau.

Un autre a reçu en tout 23 piqûres. De très forte taille il avait paru bien supporter jusque-là les injections, mais est mort très rapidement avec des phénomènes convulsifs à la suite de la dernière.

Le dernier de nos animaux a été ménagé et au moment où nous écrivons, ses piqûres datent de 7 mois environ. Il n'a pas maigri, et il sera curieux de voir combien de temps il restera ainsi sans présenter d'accident d'intoxication.

Il faut rapprocher des expériences relatives à l'étude des lésions locales, deux autres expériences, destinées, l'une à comparer ces lésions à celles que fournit une injection d'huile au calomel, l'autre, à voir si l'absorption d'iodure ne modifie pas ces lésions en les augmentant d'une façon anormale.

Expérience 10. — Un lapin reçoit de deux en deux jours dans les régions d'élection, 8 piqûres de 1 centigramme de calomel (4 dans les régions scapulaires, 4 dans les régions lombaires). L'huile au calomel employée est l'huile ordinaire dont la formule est :

Calomel à la vapeur	1 gramme
Vaseline	10 grammes

L'injection est faite à la seringue de Barthélémy. Un calcul très simple montre qu'il suffit d'en injecter 4 divisions pour avoir injecté un centigramme de calomel. Au bout de la 8e piqûre l'expérience est arrêtée, l'animal a maigri beaucoup. Il a de la diarrhée, et meurt un mois après la première piqûre. L'expérience commencée le 21 avril est terminée le 24 mai.

L'autopsie est faite 4 heures après la mort ; les foyers d'injection ressemblent beaucoup à ceux d'une injection d'huile grise, à cela près qu'on n'y retrouve pas cette teinte grise caractéristique du mercure métallique et qu'ils sont peut-être plus volumineux.

Pas d'hémorragies dans les nodules.

L'animal paraît être mort d'intoxication : le foie et le rein présentent de grosses altérations macroscopiques.

Expérience 11. — Deux lapins reçoivent dans les mêmes conditions que d'habitude une série de 16 injections d'un centigramme de mercure sous forme d'huile grise ; tous les 2 jours. L'expérience commencée le 12 février 1907 est terminée le 15 mars.

On fait ingérer à l'un d'eux 60 centigrammes d'iodure de potassium par jour, au second, 30 centigrammes seulement.

Enfin un troisième animal, qui n'a pas reçu de piqûres, sert de témoin et on lui fait absorber 60 centigrammes d'iodure de potassium.

Des deux sujets soumis aux injections, c'est celui qui prend 60 centigrammes d'iodure qui meurt le premier, au bout de 9 piqûres et 18 jours après le début de l'expérience, avec des symptômes de choléra hydrargyrique.

A l'autopsie le foie et le rein sont très altérés ; on trouve de nombreuses ulcérations sur la muqueuse de l'estomac et du gros intestin.

Les foyers d'injection sont recherchés par les méthodes ordinaires.

Ces nodules présentent ceci d'intéressant qu'ils sont pour la plupart hémorragiques. A la coupe certains de ces nodules sont traversés de bandes brunes ou rouges indiquant des hémorragies plus ou moins récentes : ces hémorragies ne dépassent pas les limites du nodule et n'empiètent pas sur le muscle environnant.

L'observation du deuxième sujet en expérience est relatée plus en détail au paragraphe III des expériences relatives à l'étude de l'absorption locale du mercure (expér. 21).

Il est à remarquer, dans ces expériences, que les animaux sont morts bien avant le temps auquel succombent ceux qui sont simplement soumis aux injections d'huile grise. Enfin, nous sommes arrivés avec elles, au résultat cherché c'est-à-dire à provoquer des modifications des nodules, caractérisés par une augmentation de volume et s'accompagnant souvent d'hémorragies considérables et d'altérations remarquables des fibres musculaires, ainsi que nous le verrons.

II. — Expériences relatives à l'étude des divers corps gras employés comme excipient dans l'huile grise.

A. — EXPÉRIENCES FAITES A L'AIDE D'HUILE GRISE PRÉPARÉE A L'OLÉINE

Expérience 12. — Trois cobayes reçoivent le 15 janvier 1907, une injection de un centigramme d'huile grise préparée à l'oléine, dans la masse sacro-lombaire droite. On les sacrifie dans l'ordre suivant :

Le 1er 2 jours après la piqûre.

Le 2e 8 jours après la piqûre.

Le 3e est mort, 14 jours après la piqûre.

Les trois nodules obtenus, sont isolés et fixés dans l'acide osmique à 2 pour 100, pendant deux heures, puis les pièces sont lavées 24 heures dans l'eau, et traitées par les méthodes ordinaires. A l'autopsie il faut noter pour le n° 3 un amaigrissement considérable, et le rein blanc de la néphrite aiguë.

Expérience 13. — Un lapin reçoit trois piqûres de deux centigrammes de mercure sous forme d'huile grise à l'oléine, dans la masse sacro-lombaire droite. Les piqûres sont faites le 15, le 20, le 25 janvier 1907.

Il meurt le 3 février, sans avoir présenté de symptômes particuliers. A l'autopsie, rein de néphrite aiguë.

Les piqûres ont 8, 13, 18 jours. Elles sont caractérisées par des hémorragies nodulaires importantes. Les trois nodules sont gros, et complètement

infiltrés de sang, coïncidence qui permet de supposer que ces accidents sont dus à l'emploi exclusif de l'oléïne comme excipient.

B. — HUILE GRISE EXCLUSIVEMENT PRÉPARÉE A LA VASELINE

Expérience 14. — Une expérience préliminaire a été faite avec de l'huile grise préparée uniquement avec de la vaseline et contenant en suspension du carmin n° 40 finement porphyrisé. Un lapin reçoit 2 injections intramusculaires ; de un centigramme d'huile grise dans la masse sacro-lombaire droite.

La 1re injection est faite le 3 janvier 1907.

La seconde est faite le 11 janvier 1907.

L'animal est sacrifié le 13 janvier ; la première piqûre a 10 jours, la seconde 2 jours. Le foyer d'injection forme une traînée rouge le long de la masse sacro-lombaire, une partie du carmin paraît avoir été rendue soluble par l'alcalinité des tissus.

Cette expérience en démontrant la situation des grains de carmin à la périphérie d'aréoles que nous pensions être pleines de vaseline nous a donné une preuve indirecte de la présence de celle-ci à l'intérieur de ces aréoles.

C. — EXPÉRIENCES FAITES AVEC DE L'HUILE DE VASELINE COLORÉE

Expérience 15. — Trois cobayes reçoivent une injection d'huile de vaseline pure, additionnée de carotène. Ils sont sacrifiés au bout de 4, 6 et 10 jours. L'huile colorée est retrouvée facilement au foyer d'injection, mais dans les jours qui suivent, elle se décolore, et pour cette raison cette technique est abandonnée et remplacée par celle de l'huile grise colorée au sudan III.

Expérience 16. — Deux cobayes reçoivent d'abord une injection d'huile de vaseline *pure* colorée au sudan. On injecte un quart de centimètre cube dans la masse sacro-lombaire droite. Cette expérience a été faite en vue de démontrer si le sudan III était toxique par lui-même ; ces animaux, dont les pièces n'ont pas été examinées, ont été conservés un mois en bonne santé.

Expérience 17. — Cinq cobayes reçoivent dans la masse sacro-lombaire droite, à un centimètre au-dessus de la crête iliaque une division de la seringue de Barthélémy d'huile grise au sudan. Trois de ces animaux meurent dans les jours qui suivent. L'expérience précédente montre bien que leur mort ne doit pas être attribuée à l'emploi du sudan.

Les deux survivants sont sacrifiés 8 et 15 jours après l'injection.

A l'autopsie on a trouvé en bonne place les nodules habituels, et autour d'eux, en surface et en profondeur, de longues traînées de vaseline colorée, dont il était resté une quantité relativement minime au voisinage du nodule lui-même. De ces traînées certaines descendent jusqu'au voisinage de l'articulation coxo-fémorale.

Un des ganglions prévertébraux contenait sous sa capsule un peu d'huile colorée. Il est probable que la pointe de l'aiguille a traversé la face antérieure de la masse sacro-lombaire devant laquelle ce ganglion était situé, qu'elle a percé l'enveloppe du ganglion, et qu'un peu d'huile a pu ainsi pénétrer à l'intérieur de cet organe. Les pièces provenant des animaux précédents ayant été utilisées sans résultats nets parce que nous n'étions pas encore en possession d'une bonne technique, nous avons refait une série expérimentale, sur le lapin, série pour laquelle nous avons utilisé une technique nouvelle (congélation des pièces à l'air liquide).

Expérience 18. — Cette expérience a porté sur trois lapins.

Chacun de ces animaux a reçu 9 injections d'huile grise colorée au sudan, 4 dans les régions scapulaires, 4 dans la masse sacro-lombaire. Chaque injection est de un centigramme de mercure. Enfin, une dernière injection est faite dans l'épaisseur des muscles fléchisseurs de la cuisse, une heure avant la mort, environ.

L'expérience est ainsi conduite :

Numéro des piqûres	Date des piqûres	Situation des piqûres	Age de l'injection
1.	9 avril	Fosse sus-épineuse droite	26 jours
2.	12 »	Fosse sous-épineuse droite.	23 »
3.	15 »	Fosse sus-épineuse gauche.	20
4.	18 »	Fosse sous-épineuse gauche	17 »
5.	21 »	Masse sacro-lombaire droite. Région supérieure.	14 »
6.	24 »	Masse sacro-lombaire droite. Région inférieure.	11 »
7.	27 »	Masse sacro-lombaire gauche. Région supérieure	8 »
8.	30 »	Masse sacro-lombaire gauche. Région inférieure	5 »
9.	5 mai	Membre inférieur droit. Muscles fléchisseurs de la cuisse	0 »

Les trois animaux supportent très bien les injections.

L'un d'eux est sacrifié le 5 mai, les autres sont conservés et sont encore en vie actuellement (juillet 1907).

L'examen des organes de l'animal montre que ceux-ci sont en bon état,

le foie et le rein en particulier ne présentent pas de lésions macroscopiquement appréciables.

L'animal dépouillé, les piqûres apparaissent et la forme sous laquelle on les retrouve est assez curieuse. Les nodules jeunes de quelques jours apparaissent avec leur aspect habituel, allongés, mais l'huile colorée, dépasse de beaucoup les limites de la réaction. Elle se présente sous forme de lacunes d'huile grise, situées dans l'épaisseur des muscles, allongées dans le sens des fibres ; sur une coupe perpendiculaire à la direction des fibres, ces lacunes sont aplaties et paraissent avoir un à deux millimètres d'épaisseur environ sur 1 centimètre de largeur. Sur des nodules plus âgés, et sur lesquels on a pratiqué une coupe médiane, on voit que l'huile paraît en quantité moindre que sur les nodules précédents. De plus elle y affecte une disposition différente ; au lieu de se disposer en couches aplaties entre les faisceaux musculaires, elle forme des globes de grosseur variable, disposés à l'intérieur même des tissus de réaction. Autour des nodules et loin d'eux, on retrouve une certaine quantité d'huile colorée, qui a gardé sa disposition première dans les muscles ; dans l'ensemble, il nous a paru que la quantité d'huile colorée retrouvée, était plus considérable dans les nodules jeunes que dans les anciens.

La disposition de l'huile, par rapport au nodule, est en tout cas parfaitement irrégulière. Le nodule contient de l'huile colorée, il y en a également autour de lui, mais en aucun cas l'huile n'entoure régulièrement et complètement celui-ci. Enfin, sur les nodules âgés, la vaseline qui se trouve autour du nodule tend à émigrer lentement, loin du foyer primitif d'injection. Cette émigration paraît due soit à la pesanteur, soit aux contractions musculaires, qui peuvent la déplacer.

Comment faut-il interpréter ce fait que les nodules âgés contiennent moins de vaseline colorée, que les jeunes. Est-ce à dire qu'une partie de l'huile injectée a été absorbée ? Nous ne le pensons pas. Nous croyons plutôt que la matière colorante dissoute dans la vaseline, a pu être modifiée par son séjour dans les tissus, s'oxyder et se décolorer.

Cette hypothèse est d'autant plus plausible, que chez notre animal la vessie contenait une certaine quantité d'urine, jaune rouge, ce qui n'était pas la couleur normale de l'urine de nos animaux en expérience, chez lesquels elle était pâle et trouble, témoignant ainsi d'une importante déminéralisation.

Nous avons prié notre ami Nonotte de bien vouloir faire quelques recherches sur ce point spécial. Des lapins ont été nourris avec des aliments sur lesquels on avait répandu un peu de matière colorante ; d'autres ont reçu des injections de vaseline colorée ; l'urine de ces animaux a été recueillie dans les jours qui ont suivi l'injection ; ces animaux, comme les nôtres, ont fourni une urine rouge cerise. On a cherché, sans y réussir, à en extraire la matière colorante par l'éther de pétrole, et à la caractériser en évaporant

ce liquide. Pensant que le sudan, injecté dans l'organisme, pouvait y être transformé et passer dans l'urine à l'état de chromogène, nous avons également cherché à faire apparaître la coloration rouge dans l'urine pâle de certains animaux en expérience, en y ajoutant un acide ou une base en solution faible sans y parvenir.

Les pièces de cet animal ont été prélevées, fixées dans le formol et coupées au moyen de la technique nouvelle que nous nous proposions d'y appliquer et qui nous a donné des résultats positifs.

D. — EXPÉRIENCES FAITES AVEC UNE ÉMULSION DE MERCURE AU GLYCOSE

Expérience 19. — Désirant nous rendre compte de l'effet produit par une injection de mercure divisé dans un liquide facilement absorbable, et qui ne soit pas un corps gras, pour le comparer à celui des injections ordinaires, nous avons pratiqué sur des cobayes des injections avec du mercure divisé en suspension dans du sirop de glycose (40 parties de mercure pour 60 de glycose).

L'absence de globules de graisses, à l'intérieur des leucocytes du nodule provoqué par l'émulsion de mercure au glycose, comparée à la présence de ces mêmes globules gras dans les leucocytes des nodules provoqués par l'huile grise à l'oléine, nous a permis de démontrer que la présence de la graisse dans ces éléments indiquait un phénomène d'assimilation et non de dégénérescence.

Cinq cobayes reçoivent chacun dans la masse sacro-lombaire droite une injection de 1 centigramme de mercure, en suspension dans du sirop de glycose.

4 d'entre eux sont sacrifiés successivement 2 jours, 8 jours, 15 et 45 jours après la piqûre. Chez ces 4 animaux, bien que la réaction immédiate ait paru plus vive qu'avec l'huile grise ordinaire, les nodules trouvés à l'autopsie ont le même aspect que les autres.

Le cinquième animal est mort 15 jours après la piqûre ; avec une collection purulente au point d'injection. Le sirop de glycose qui avait servi d'excipient au mercure était légèrement fermenté.

L'examen des pièces de cet animal a démontré que le nodule contenait des microbes ; de toutes les expériences que nous ayons faites c'est la seule dans laquelle nous ayons observé la suppuration microbienne.

III. — Expériences relatives à l'étude de l'absorption locale du mercure, sous une forme susceptible d'assimilation et différente de l'état sous lequel il a été injecté.

Ces expériences comprennent deux séries :

Dans la première, nous avons utilisé des animaux injectés de la même

façon que pour l'étude des lésions locales. La seule différence est dans la façon dont les pièces ont été traitées. Avant d'être soumises aux méthodes ordinaires, elles ont dû subir la technique histo-chimique de Conti et Zuccola.

Dans une seconde série, nous avons essayé de provoquer sur le mercure injecté à l'état d'huile grise ou d'huile au calomel — des réactions histo-chimiques, sur l'animal vivant, en lui faisant ingérer une certaine quantité d'iodure ; on peut déterminer ainsi sur l'animal vivant des changements dans l'état chimique du mercure injecté. Nous pensions que l'observation de la réaction ainsi obtenue pouvait servir à éclairer certaines phases de l'absorption locale du mercure.

Expérience 20. — Trois lapins reçoivent une série d'injections de un centigramme d'huile grise (formule de Lafay). Ils reçoivent 16 injections aux lieux d'élection de 2 jours en 2 jours : un des animaux meurt au 15e jour, d'une piqûre trop profonde dans la masse sacro-lombaire, les deux autres sont sacrifiés le 1er au bout d'un mois, le second au bout de 2 mois. L'expérience commencée le 23 janvier 1907 est terminée le 23 mars 1907. A l'autopsie rien de différent dans l'état des organes et des pièces de ce qui avait été vu précédemment chez les animaux qui ont été traités de la même façon. Les pièces sont prélevées dans l'ordre, et immédiatement traitées avant toute fixation par la méthode de Conti et Zuccola.

Expérience 21. — Un lapin, ayant reçu une série de treize injections de un centigramme de mercure (huile grise de Lafay, à 40 p. 100) [4 dans les rayons scapulaires, 8 dans la masse sacro-lombaire, une dans le membre inférieur droit] ingère en même temps, trente centigrammes d'iodure par jour. Il meurt avec des signes d'empoisonnement hydrargyrique au bout du quarante et unième jour. A l'autopsie les organes sont très altérés ; les nodules sont gros, quelques-uns sont hémorragiques. Leur aspect à la coupe, n'est pas autrement différent de ceux qui proviennent d'animaux ayant seulement reçu des piqûres d'huile grise, sans absorption d'iodure de potassium.

Ces pièces sont prélevées et traitées par les techniques employées ordinairement en histologie.

Expérience 22. — Un lapin ayant reçu 6 piqûres de deux centigrammes de calomel, dans la masse sacro-lombaire et absorbant trente centigrammes d'iodure de potassium par jour, meurt au bout de 16 jours, avec des signes d'empoisonnement hydrargyrique (amaigrissement et diarrhée hydrargyrique).

A l'autopsie, les organes sont très altérés ; l'étude des nodules est particulièrement intéressante.

Ils présentent une région centrale, blanche ; cette zône contient du calomel. On peut s'en assurer en raclant un peu de cette pulpe au scalpel et en l'examinant au microscope. On y découvre des cristaux de cette substance au milieu des débris de tissus.

Cette région centrale est entourée par un anneau de coloration brun-verdâtre. Cet anneau, de 1 à 2 millimètres d'épaisseur, ne fait défaut sur aucune des pièces. Il est plus prononcé sur les nodules âgés que sur les nodules jeunes ; sa coloration fait songer à la présence de *protoïodure de mercure* ; de fait, on arrive très facilement à caractériser ce sel par l'analyse chimique sur un fragment d'une des pièces prélevées.

En dehors de l'anneau brun verdâtre de protoïodure, se trouve une zône irrégulière plus ou moins épaisse suivant l'âge de la piqûre, d'un blanc opaque et constituée par du tissu de réaction. Cette zône externe large de 2 à 3 millimètres sur des piqûres de 4 jours a un centimètre d'épaisseur sur une piqûre vieille de 15 jours.

PARTIE HISTOLOGIQUE

I. — ÉTUDE DES RÉACTIONS LOCALES PROVOQUÉES PAR LES INJECTIONS INTRA-MUSCULAIRES D'HUILE GRISE CHEZ LE COBAYE ET LE LAPIN

Nous suivrons dans notre description l'ordre suivant : Après avoir rappelé dans un court aperçu, les points de l'histologie du tissu musculaire normal qui peuvent avoir quelque intérêt pour notre étude, nous étudierons, dans ce tissu, la disposition que prend une injection d'huile grise avant que toute réaction ait commencé. Ceci fait, nous procéderons alors à l'étude des réactions locales proprement dites, à leurs phases diverses, pour les comparer à ce qu'on connaît de ces réactions chez l'homme, d'après l'étude qu'on a pu faire des nodules dont l'extirpation a dû être provoquée à la suite d'accidents.

Aperçu histologique sur le tissu musculaire strié normal. Disposition dans ce tissu d'une injection qui vient d'y être pratiquée.

Un muscle est constitué par une série d'éléments anatomiques qui sont des fibres musculaires striées. Chacune de ces fibres musculaires est formée par un faisceau de fibrilles et revêtue d'une enveloppe appelée sarcolemme. Entre le sarcolemme et la fibre musculaire elle-même se trouvent des noyaux disposés irrégulièrement sur toute sa longueur.

Sur une coupe perpendiculaire à son grand axe, la fibre musculaire examinée à un fort grossissement, montre des

détails de structure particuliers. Les fibrilles apparaissent comme des points sombres, très réfringents, séparés les uns des autres par un système de réseaux de lignes claires. On donne à cette apparence qui résulte de la striation des fibres musculaires, et qui disparaît avec cette striation le nom de champs de Conheim.

Les fibres, encore appelées faisceaux primitifs se groupent entre elles en formant des faisceaux secondaires, individualisés par une enveloppe de tissu conjonctif. A leur tour, les faisceaux secondaires se groupent en faisceaux tertiaires et quaternaires, grâce au tissu conjonctif qui les entoure. Ce tissu conjonctif est une émanation partie de la face interne de la gaine aponévrotique qui recouvre le muscle.

A la coupe, faisceaux secondaires, tertiaires, figurent des sortes de lobules, séparés les uns des autres par des espaces conjonctifs, où l'on peut voir des vaisseaux et des nerfs, apportant aux fibres musculaires, le sang et l'innervation. Il en va de même des vaisseaux lymphatiques, que l'on trouve sous forme de fentes lymphatiques dans les espaces inter fasciculaires.

Si nous insistons sur la disposition du tissu conjonctif intramusculaire, c'est qu'elle est particulièrement intéressante pour nous ; et quelle va régir dans les muscles la distribution de l'injection huileuse.

Voyons maintenant cette disposition telle qu'on la rencontre avant que toute réaction ait commencée dans les tissus.

Prenant des fragments de tissus injectés à l'aide d'huile grise préparée avec l'oleine, nous les avons fixés à l'acide osmique (Expérience 12 et 13, et coupés suivant les méthodes ordinaires ; la graisse fixée par l'osmium est en effet peu soluble dans le xylol et permet l'emploi de cette technique.

D'autre part, prenant des pièces provenant d'animaux injectés à l'aide d'huile grise à la vaseline colorée, nous les avons coupées en les congélant à l'aide du refroidissement provoqué par l'évaporation d'air liquide. Les résultats auxquels nous sommes arrivés par ces deux méthodes sont identiques, à quelques différences près. L'aspect macroscopique de ces pièces

permet déjà de se rendre compte de la disposition des corps gras injectés à l'intérieur des muscles.

Sur les pièces fixées à l'osmium on voit, sur la surface de section de la pièce, entre les faisceaux musculaires se dessiner un lacis noir dont il est impossible d'apprécier la finesse à l'œil nu, et d'autre part de place en place des points brillants qui sont des globules de mercure. L'aspect des pièces injectées à l'huile colorée est différent. En un point, la pièce se trouve infiltrée de particules grises, salissant la blancheur du muscle. Tout autour de cette zône centrale on voit des trainées de couleur rouge, dessinant un quadrillage grossier et disposé irrégulièrement dans les interstices musculaires.

A l'examen microscopique, sur les coupes de pièces traitées par l'acide osmique, la disposition est la suivante : l'oléine injectée, impressionnée par l'osmium, se montre dans ces espaces interfasciculaires, sous forme de lignes d'un noir d'encre, sinueuses, à contours irréguliers, qui s'agencent entre elles de façon à entourer complètement un certain nombre de faisceaux secondaires. Par places, là où le tissu conjonctif est abondant, il se forme des amas, véritables tâches noires, percées par la coupe des vaisseaux. Les extrémités de ces lacunes vont en s'amincissant à la rencontre les unes des autres, et forment en se réunissant un réseau noir assez régulier dont chaque maille enserre un ou deux faisceaux secondaires. Cet aspect est figuré sur le premier des deux dessins qu'on trouvera à la fin de ce travail. Il est très facile de distinguer sur ces pièces l'huile injectée de la graisse appartenant en propre au tissu musculaire. Toutes deux ont réduit l'acide osmique, mais elle ont un aspect si différent qu'on ne saurait les confondre. Le tissu adipeux du muscle se présente sous l'aspect de cellules adipeuses c'est à dire de corps ronds réduits en noir, cerclés d'une membrane d'enveloppe et groupés en amas ; l'huile injectée se présente au contraire sous forme de lacunes allongées, à contours irréguliers, situés dans le tissu conjonctif, et donnant l'impression d'un corps labile intercellulaire.

Les pièces provenant d'injection de vaseline colorée, donnent

les mêmes résultats, à cela près cependant que la vaseline ne se dispose pas sous forme de bandes minces et irrégulières à extrémités fines comme dans les pièces à l'oléine, mais au contraire sous l'aspect de larges bandes, à contours mousses, dessinant un réseau moins délié que le précédent.

Il est facile de se rendre compte de la disposition du mercure sur les coupes. Lorsqu'on regarde au microscope celles qui sont impressionnées par l'acide osmique, en se servant du miroir, c'est-à-dire à la lumière réfléchie, on ne voit pas le mercure, noyé dans le noir de l'oléine réduite. Pour le faire apparaître, il suffit d'enlever le miroir et d'examiner les pièces à la lumière directe. On voit alors sur le fond gris de la coupe, la teinte noire du réseau péri-fasciculaire, formé par l'oléine réduite, et à l'intérieur de ce réseau, échelonnées assez régulièrement, on observe de petites goutelettes très brillantes dont les plus grosses ont le volume d'une cellule adipeuse, les plus petites celui d'un globule sanguin. Ce sont des globules de mercure, il n'y a pas à se tromper à leur aspect.

Sur des coupes à la vaseline colorée, même disposition, avec cette différence qu'on voit le mercure sans utiliser la lumière directe, sous forme de petits globules dont les dimensions et la situation sont identiques à celles que nous avons décrites plus haut.

Aux endroits où le tissu conjonctif est le plus abondant, les globules peuvent se réunir par groupes de 8 ou 10, rarement au contact les uns des autres, et en tout cas sans tendance à se fusionner. La régularité de cette répartition du mercure paraît due à l'excipient. Si nous insistons sur cette répartition dans le muscle, c'est que c'est autour des globules de mercure que vont évoluer les réactions à leurs phases diverses que nous allons maintenant étudier.

Pour la commodité de la description, nous distinguerons plusieurs phases à ces réactions :

1° Une phase de début, d'une durée de un à quatre jours environ, caractérisée par un appel leucocytaire au point injecté.

2° Phase de formation et d'augmentation du nodule d'huile

grise qui évolue entre le quatrième et le quarantième jour environ.

3° et 4° Phase de régression et de latence du nodule que nous avons étudiée à deux mois, à trois mois et à cinq mois. A ce moment les lésions sont à l'état de repos et nous n'avons pu les suivre jusqu'à leur complète disparition.

Dans chacune de ces phases, nous étudierons successivement.

a) La réaction locale prise en elle-même, considérée dans sa nature et caractérisée par un appel leucocytaire au point injecté.

b) La réaction des divers éléments du tissu à l'intérieur duquel l'injection a été poussée (fibres musculaires, tissu conjonctif, vaisseaux et nerfs).

c) Enfin la topographie dans la coupe du nodule, des globules de mercure, et de l'excipient qui leur sert de véhicule.

1re Phase. Période de début (*Expériences* 2, 3, 6). — Sur des pièces provenant de piqûres âgées de 1 à 4 jours, on peut voir à l'œil nu, sur des coupes perpendiculaires au grand axe du foyer de la piqûre, celle-ci se présenter dans le tissu musculaire comme une tache grise de la largeur d'une lentille, entourée d'une zone périphérique, d'un blanc opaque, et dont l'épaisseur de 2 à 3 millimètres, a tendance à croître avec l'âge de la piqûre. Le foyer de celle-ci est allongé dans le sens des fibres du muscle. Il a 2 à 4 centimètres de longueur sur 6 à 8 millimètres de largeur.

Histologiquement le premier effet d'une injection intra-musculaire d'huile grise est un appel leucocytaire au point injecté. Au niveau de l'injection, les espaces interfasciculaires sont dissociés, et présentent des lacunes allongées créées par la vaseline injectée. Dans ces espaces ou sur leurs bords, de place en place on trouve des globules de mercure. C'est le long des bords de ces lacunes, tantôt larges, tantôt linéaires à la coupe, que se fait l'appel leucocytaire. Celui-ci se traduit par la présence au voisinage des globules de mercure d'une ou plusieurs rangées de leucocytes qui par endroits se groupent en amas étoilés, dont les extrémités pénètrent à l'intérieur des faisceaux secondaires, et en ébauchent la dissociation.

Les leucocytes qui constituent ces amas sont des polynucléaires ; leurs noyaux se colorent vivement par l'hematoxyline ou le bleu de Unna. Leur coloration énergique témoigne de la vie de ces éléments au moment où ils ont été fixés.

Déjà à cette première période le mercure réagit, sur les tissus musculaires et conjonctifs environnants. En certains points, l'infiltration leucocytaire a pénétré à l'intérieur des faisceaux secondaires et les a dissociés fibre à fibre, en se glissant entre eux. Dans ces points relativement peu nombreux, l'aspect des fibres musculaires diffère de ce qu'il est ailleurs dans le reste de la préparation. Les fibres sont rondes à la coupe au lieu d'être polyédriques ; elles sont de coloration plus claire, l'éosine, l'acide picrique ou le réactif de Van Giéson les teintent en clair, et si l'on diaphragme l'objectif, on voit que les champs de Conheim ont disparu. Cet état tient à la disparition de la striation. Elle est le propre de la lésion de la fibre musculaire qui porte le nom de désintégration granuleuse ou tuméfaction trouble (1). Les fibres les plus abimées sont fragmentées à la coupe ; dans l'ensemble, ces altérations de la fibre musculaire sont caractéristiques de la myosite aiguë au début.

L'irritation du tissu conjonctif est plus difficile à saisir, mais elle n'en existe pas moins, sur les pièces provenant d'injections de date récente. Pour l'apprécier il faut prendre des coupes colorées au bleu de Unna et examiner les limites de l'infiltrat leucocytaire. Dans la zône qui borde l'infiltrat, les cellules conjonctives sont déjà modifiées. Elles ont perdu leur forme plate et allongée, leur noyau s'est hypertrophié, il est devenu polyedrique, elles moulent les contours des cellules voisines. Sur des coupes au bleu polychrome, le noyau et le protoplasma de ces cellules sont colorés en violet, le noyau en violet sombre, le protoplasma en violet clair, alors qu'ailleurs, loin de toute réaction les cellules conjonctives sont colorées en bleu. De plus, en examinant à un fort grossissement cette zone d'irritation conjonctive, on découvre, au milieu des cellules conjonctives modifiées, des élé-

1. Durante : in Cornil et Ranvier. *A. Pathol. de la fibre musculaire.*

ments particuliers. Ce sont de grosses cellules, à contours polyédriques, dont le corps est presque exclusivement formé par un noyau granuleux vivement coloré par le bleu polychrome. On donne à ces cellules le nom de macrophages. Elles ont la signification de cellules fixés du tissu conjonctif, qui sous l'influence d'une irritation, prennent les caractères que nous venons de dire, et changent leur forme aplatie en un corps cellulaire volumineux. Ces cellules gardent cet aspect tant qu'elles sont soumises à l'influence de l'agent irritant. Plus tard, elles reviennent à leur état primitif et prennent part à la constitution du tissu sclérogène qui tend à limiter le processus inflammatoire.

On peut, sur des coupes de pièces injectées à l'huile grise colorée, apprécier les changements survenus dans la disposition de la vaseline à cette première phase. Elle garde sa disposition lacunaire dans les espaces conjonctifs ; mais cette disposition n'est déjà plus la même que celle que nous avons rencontrée sur une injection faite immédiatement avant la mort ; c'est ainsi que les prolongements partis des extrémités des lacunes d'huile sont retractés, et que le réseau périfasciculaire a disparu. Il ne reste que des aréoles, de forme irrégulière, à contours arrondis, autour desquelles se dessine de place en place des amas leucocytaires.

Les globules de mercure commencent à centrer ces jeunes amas, et leurs rapports avec les éléments anatomiques qui les entouraient ne sont modifiés que par l'apport des leucocytes au foyer d'injection.

2e Phase. Période de formation et d'augment du nodule (*Expériences* 5 *et* 6). — L'acmé de la réaction locale se déroule ainsi chez le cobaye et chez le lapin, entre le cinquième et le quarantième jour. C'est surtout pendant ce laps de temps qu'on peut employer le terme de nodule pour désigner la réaction locale de l'huile grise. C'est en effet à partir de ce moment que se constitue une nodosité, perceptible sous la peau, lorsqu'elle n'est pas en plein cœur musculaire.

Le nodule en voie de développement se présente comme une tumeur de coloration blanche opaque, grosse comme une noi-

sette, parfois comme une noix et qui fait corps avec le muscle. A la coupe, la partie centrale est crêmeuse, la partie périphérique demi-solide, comparable à de l'albumine cuite, se laisse facilement détacher du muscle qui la contient. L'aspect grisâtre de certains points de la région centrale, dû à l'huile grise, inégalement repartie, donne à ce nodule l'aspect macroscopique d'un tubercule en voie de ramollissement.

Nous avons fait reproduire à la fin de ce travail la coupe qui a servi à la description histologique qui va suivre (fig. 2). Elle schématise la disposition des éléments du nodule à cette période. Les altérations que subissent à ce moment ces tissus voisins de l'injection y sont également représentées.

Le terme de nodule est justifié par l'examen microscopique. Les éléments qui composent la réaction affectent en effet la disposition nodulaire. Ainsi que l'a déjà fait remarquer Balzer la disposition de l'infiltrat leucocytaire est la même que celle qui a été décrite par Hippolyte Martin dans son étude de la pseudo-tuberculose expérimentale (1).

C'est en effet autour des globules de mercure, tantôt à leur contact, tantôt séparés d'eux par une aréole d'huile, que les leucocytes se groupent en amas arrondis dont l'aspect dans l'ensemble rappelle assez celui d'un follicule tuberculeux. A l'analyse, cet aspect est naturellement différent parce que ce pseudo-tubercule est exclusivement formé par des leucocytes, tandis que dans le tubercule vrai, on rencontre une organisation plus complexe, des cellules géantes, et groupées autour d'elles, des cellules épithélioïdes et des lymphocytes. Rien de semblable dans la réaction qui nous occupe, qui est exclusivement constituée par des polynucléaires. Autant de grains de mercure dans la coupe, autant d'amas leucocytaires qui se groupent entre eux, comme les tubercules primitifs se groupent pour former un tubercule composé. C'est du moins l'apparence des coupes chez le cobaye car chez le lapin leur aspect est celui d'une nappe leucocytaire

1. Hippolyte Martin. Tuberculose des séreuses et du poumon. Pseudo-tuberculose expérimentale. *Archives de Physiologie* 1888.

sans groupement défini. Les leucocytes diffèrent un peu de ce qu'ils étaient à la première période. C'est ainsi que tout près des globules de mercure, ils forment une zône moins colorable, et à un fort grossissement on constate que leurs noyaux sont en effet faiblement colorés. Ces éléments sont vraisemblablement frappés de mort, par le voisinage immédiat du mercure. Ceux qui sont plus loin au contraire, se colorent très bien à tous les réactifs.

A cette période la réaction du tissu conjonctif est très caractéristique dans son rôle de limitation du processus inflammatoire. Elle est plus précoce chez le cobaye que chez le lapin. On voit sur le pourtour du noyau central formé par l'ensemble des amas leucocytaires une zône vivement colorée en violet sur les coupes colorées à la thionine ; zône dont l'épaisseur est suffisante pour la distinguer à l'œil nu. C'est la zône de réaction conjonctive du nodule. Dans cette région de la coupe toutes les cellules conjonctives sont modifiées. Leur modification est la même que celle que nous avons décrite à la période précédente, c'est-à-dire que ces cellules sont hyperplasiées, leur noyau est devenu plus gros ; leur protoplasme granuleux se colore en violet, les cellules forment en se groupant de véritables lames dont l'ensemble forme une enveloppe complète au noyau central. Une analyse plus fine permet de déceler une infiltration leucocytaire modérée dans ces zones conjonctives hyperplasiées, et certaines colorations (le réactif de Pappenheim) mettent en évidence quelques cellules rondes, vivement colorées en rouge, qui sont des plasmazellen, réaction qu'on trouve dans des inflammations subaigues. De place en place entre ces lames se trouve un plan de clivage comblé par une hémorragie histologique.

Cette zône périphérique n'est pas régulière, on y trouve une quantité d'espaces vides arrondis qui lui donnent un aspect aréolaire, qui contraste avec la région centrale, où l'on ne rencontre pas ces solutions de continuité des tissus. Ces aréoles sont constituées, comme nous le verrons plus bas, par des gouttes de vaseline chassées à la périphérie du nodule par le développement de sa partie centrale. La zône d'irritation conjonctive envoie

excentriquement, dans le tissu musculaire, une série de prolongements entre les fibres musculaires au contact desquelles elle se trouve. Ces prolongements vont en s'amincissant au fur et à mesure qu'ils s'avancent dans les tissus sains. En même temps les caractères des cellules qui les composent se modifient et à leur extrémité on ne trouve plus que des cellules conjonctives presque normales.

Les fibres musculaires pendant cette période subissent une série d'altérations des plus intéressantes et des plus variées. A cet égard il faut considérer celles qui sont incluses en plein amas leucocytaire et celles qui se trouvent à la périphérie, en dehors de la zône conjonctive. Les modifications que subissent ces éléments sont également variables suivant l'espèce animale ; c'est ainsi qu'elles sont moins fortes chez le cobaye que chez le lapin. Les fibres musculaires qu'on trouve au milieu des amas leucocytaires sont isolées, dissociées pour ainsi dire par ces amas. Un certain nombre ont subi la réaction de la désintégration granuleuse, caractérisés par l'aspect clair à la coupe, des fibres, et la disparition des champs de Conheim. D'autres ont subi des modifications plus intéressantes ; l'état vacuolaire, et la dégénérescence vitreuse.

L'état vacuolaire se voit surtout chez le cobaye. Il est caractérisé par la présence d'aréoles rondes, au nombre de deux ou trois à l'intérieur d'une fibre. Ces aréoles sont séparées les unes des autres par de minces bandes de sarcoplasma, et elles communiquent les unes avec les autres par des canaux anastomotiques qui les transforment en un système aréolaire. Cette lésion nous a intrigué pendant longtemps et nous pensions d'abord qu'elle était dûe à la pénétration de la vaseline à l'intérieur même de la fibre musculaire. Les constatations faites sur les pièces injectées à la vaseline colorée nous ont forcé d'abandonner cette hypothèse. Jamais la vaseline ne pénètre à l'intérieur des fibres musculaires. Cet aspect est dû à un œdème du sarcoplasma. Il se voit dans bon nombre d'altérations pathologiques de la fibre musculaire, et en particulier dans la myosite purulente.

L'autre altération des fibres musculaires ne se rencontre que

chez le lapin. C'est la dégénérescense vitreuse ou cireuse. Elle paraît faire suite à la désintégration granuleuse. Elle est caractérisée par une désorganisation complète de la fibre musculaire. On ne peut bien l'étudier que sur des coupes longitudinales. Sur des coupes transversales, la fibre musculaire apparaît comme formée de fragments réfringents, à cassure nette, tantôt fortement colorés par les réactifs nucléaires (c'est la dégénérescence vitreuse opaque), tantôt transparents et colorés par les réactifs de fond (c'est la dégénérescence translucide). Les mêmes réactions se retrouvent sur les fibres musculaires qui bordent la zône d'hyperplasie du tissu conjonctif. Détail curieux, sur deux pièces, un ou deux rangs de fibres sont seulement touchés, ce qui forme autour du nodule une bande régulière de dégénérescence vitreuse. Au-delà de cette bande, les altérations des fibres musculaires cessent brusquement ; la fibre redevient normale.

Cette dégénérescence touche les éléments anatomiques individuellement. A côté d'une fibre altérée on en voit qui sont encore saines.

Il n'existe pas de vaisseaux en plein amas leucocytaire. Ceux qui sont en marge de cet amas dans la zône de réaction conjonctive, subissent les mêmes modifications que le tissu conjonctif dans leur couche externe. Mais là se borne l'altération de leur paroi. Les tuniques moyennes et internes sont nettes ; il ne se fait pas de thrombose à l'intérieur des vaisseaux.

Nous n'avons pas employé de techniques spéciales à l'étude des altérations nerveuses dans les foyers d'injections. Les cordons nerveux que nous avons rencontrés sur nos coupes ne nous ont pas paru altérés en eux-mêmes, leur nevrilemme est légèrement hypertrophié.

L'huile que nous avions vue, dans la phase précédente, perdre sa disposition en réseau, pour se disposer en aréoles, accentue encore cette disposition dans cette seconde période ; on trouve très peu de ces aréoles en plein amas leucocytaire ; elles y ont alors une forme assez irrégulière. Au contraire, à la périphérie du nodule, en dehors de l'amas leucocytaire, on trouve, disposés irrégulièrement dans la zône conjonctive de véritables nids de

15 à 20 aréoles arrondies, et remplies d'huile de vaseline. En aucun cas cette disposition n'est assez complète pour former au nodule une couche isolante complète.

Les globules de mercure sont dissociés, éloignés les uns des autres par le développement de la réaction qui se fait autour d'eux ; il en résulte que lorsqu'on coupe un de ces nodules, au lieu de présenter une tache centrale, visible à l'œil nu, et due à la présence des globes de mercure pressés les uns contre les autres, on voit, de place en place, sur la blancheur du tissu nodulaire, apparaître des points très sombres formés par un ou plusieurs globules de mercure, disséminés dans la totalité du tissu de réaction.

3e Phase. Période de régression et de latence du nodule. (*Expériences 7 et 8*). — L'étude de cette période a été faite sur des coupes provenant respectivement de pièces âgées de 2, 3 et 5 mois. Les différences qui séparent ces pièces sont moins importantes que celles qu'on observe sur les coupes appartenant à la précédente période ; cependant il est encore possible d'y distinguer deux phases : une phase de régression, allant du deuxième au troisième mois environ : une phase d'enkystement et de latence commençant, à partir du quatrième mois environ et d'une durée illimitée ; nous étudierons ces deux phases successivement.

Phase de régression. — Macroscopiquement, les piqûres de deux et trois mois sont caractérisées par une réduction de volume et une coloration jaune plus foncée que celle des pièces qui sont plus jeunes. Leur contenu est toujours demi solide et de consistance pâteuse ; ce n'est que plus tard que le nodule deviendra ferme dans toute son épaisseur.

Les caractéristiques histologiques de cette phase sont les suivantes : nécrose de coagulation progressive de la partie centrale de l'amas leucocytaire, au voisinage des globulins de mercure ; passage à l'état adulte du tissu conjonctif périphérique qui forme une coque scléreuse au nodule, et enfin régénérescence des fibres musculaires antérieurement dégénérées. Chez le cobaye la nécrose de coagulation de l'amas leucocytaire fait défaut, ou presque. La seule modification que l'on observe est une réduction

de l'amas dans sa totalité. Chez le lapin au contraire cette nécrose est plus marquée. Elle débute vers le quarantième jour environ, et se prolonge très longtemps, au-delà de trois mois. Elle est caractérisée par la formation dans l'amas leucocytaire, de plages faiblement colorées ; ce qui donne à la coupe l'aspect d'un tubercule en voie de ramollissement. Mais lorsqu'on l'examine à un grossissement convenable, on voit que ces espaces décolorés ne ressemblent pas aux nappes vitreuses sans traces d'éléments cellulaires, qu'on trouve dans les tubercules ramollis ; il s'agit là d'un aspect pseudo-vitreux. Les leucocytes sont modifiés, mais on les reconnaît cependant : leur noyau, au lieu de rester en boudin, se fragmente en boules de grosseur multiples, remplissant le corps cellulaire. Celui-ci est grenu, sans vacuoles, et ses contours se confondent avec ceux des cellules voisines, de façon à former le fond clair de la préparation. Autour de ces leucocytes en dégénérescence qui forment la partie centrale du nodule, on en trouve d'autres, qui ont gardé leurs caractères et ne sont que peu ou pas altérés.

Le tissu conjonctif du nodule âgé diffère de celui du nodule jeune par ce fait qu'on n'y retrouve plus que des cellules adultes ; on ne voit plus cette zône violette, sur les coupes au bleu, uniquement constituée par des macrophages à des états divers ; à peine de place en place voit-on une cellule de ce genre ; le reste du tissu est composé de cellules et de fibres longues fortement colorées. Le tissu y est à trame serré, fibreux, crevé en maints endroits de logettes arrondies ayant contenu de la vaseline.

Les modifications des fibres musculaires, à l'intérieur et au voisinage du nodule, sont extrêmement intéressantes à étudier. Elles le sont surtout chez le lapin. On trouve des fibres ayant subi la dégénérescence cireuse jusque vers le 85e jour. Mais déjà à cette époque, les lésions sont arrêtées, et l'on voit des ébauches de régénération musculaire se produire ; nous y insisterons un peu, car la régénération des fibres musculaires est un fait encore peu connu, mais qui a été bien étudié par Durante (1). La régé-

1. Durante. *Anatomie pathologique de la fibre musculaire* (*in* Cornil et Ranvier).

nération des fibres musculaires se fait, non pas aux dépens de la substance striée qui seule est détruite dans la dégénérescence vitreuse, mais par les noyaux et le sarcoplasma. Elle affecte deux types pouvant s'observer simultanément :

a) Le type dit par bourgeonnement latéral. Pour l'étudier, il faut des coupes longitudinales. On voit alors, sur une fibre intacte se greffer latéralement un prolongement au bout duquel se trouvent de nombreux noyaux sarcolemmatiques groupés en amas ; le prolongement se développe toujours, en gardant ces noyaux à son extrémité. Ainsi se forme une fibre nouvelle.

b) A côté de ce type de régénérescence, on en observe un autre, dit à bourgeonnement embryonnaire. C'est celui-là que nous retrouvons surtout dans nos pièces ; nous le décrirons en l'appliquant à notre cas particulier.

Tout contre l'amas leucocytaire, on voit de place en place, des fibres musculaires ayant subi la dégénérescence cireuse et dont la subtance striée déjà bien réduite est en voie de complète digestion leucocytaire. La fibre musculaire est ainsi réduite à l'état de squelette avec son enveloppe sarcolemmatique, et son sarcoplasma. Celui-ci forme à l'intérieur de la fibre musculaire des cloisons limitant des espaces arrondis jadis pleins de fibrilles musculaires. Autour de cette fibre ainsi modifiée, on observe une quantité de gros noyaux sarcolemmatiques embryonnaires, en voie de multiplication. Ils se groupent autour de ce qui reste de la fibre dégénérée, et forment un ensemble qui rappelle à s'y méprendre les cellules géantes ; ce sont de véritables cellules géantes musculaires ; il n'est pas impossible qu'elles soient le point de départ des futures fibres musculaires.

Des vaisseaux et des nerfs du nodule, rien à dire à cette période.

L'huile de vaseline, qui remplit les aréoles de la zône périphérique, se dispose d'une façon encore plus irrégulière que dans la phase précédente ; elle a tendance à se porter d'un côté du nodule, et forme là, des espaces d'épaisseur considérable, uniquement formés par des aréoles entourées de tissu conjonctif. Ces aréoles sont toutes arrondies, ou ovalaires, on n'en trouve

plus à disposition plus ou moins irrégulière, comme précédemment.

Les grains de mercure occupent le centre des plages leucocytaires en voie de nécrose de coagulation dont il a été question tout à l'heure. Nous avons tenté de pratiquer la numération des grains en la comparant à la même numération faite sur des pièces plus jeunes. Les résultats auxquels nous sommes arrivés ne sont pas concluants ; la disposition du mercure est trop irrégulière pour qu'on puisse apprécier si certains d'entre eux ont disparu. Notre impression est qu'il y en a autant dans les coupes âgées que dans les coupes jeunes.

Sur certaines de ces coupes nous avons noté un détail particulièrement intéressant. Autour de certains grains de mercure, on observe la formation d'amas d'apparence cristalline, colorés en violet clair par la thionine. S'agit-il d'un dépôt de sels calcaires, entourant le grain de mercure et constituant un procédé de défense de l'organisme contre cet agent ? Nous le pensons sans oser l'affirmer.

Phase de latence. — Cette phase dont il est bien difficile d'apprécier la durée, présente pour le temps où nous avons pu la suivre (du quatrième au cinquième mois) les modifications suivantes :

Macroscopiquement, le nodule a changé d'aspect ; lorsqu'on le dissèque, au lieu de s'effriter sous la pince, comme les nodules plus jeunes, son tissu est plus ferme, et ne se laisse pas facilement séparer des muscles auxquels il adhère. Il est réduit de volume, gros comme une petite noisette, enfin son aspect est franchement jaune. A la coupe on ne trouve plus les espaces blancs, opaques, que l'on rencontrait sur les pièces précédentes.

Les grains de mercure paraissent plus rapprochés les uns des autres. En regardant attentivement on voit déjà à l'œil nu qu'en certains points le tissu paraît aréolaire.

Les caractéristiques histologiques de cette période peuvent se résumer ainsi : réduction et disparition presque complète de l'amas leucocytaire ; organisation définitive du tissu fibreux ; régénération complète des fibres musculaires.

Les amas leucocytaires, comparés à ceux des pièces plus jeunes, sont considérablement réduits de volume : la nappe leucocytaire qui formait jadis la partie centrale du nodule, est pénétrée par le tissu de sclérose qui la décompose en une série d'îlots de grosseur inégale ; les plus gros couvrent à peine le champ du microscope, les plus petits sont réduits à quelques leucocytes.

Ces amas, ne sont plus exclusivement constitués par cette variété de cellules même ; le tissu conjonctif environnant tend à les pénétrer et à s'interposer entre les globules blancs. Les leucocytes qui constituent ces amas prennent les colorants avec vigueur ; ceux qui étaient en dégénérescence paraissent avoir disparu.

Le tissu conjonctif hyperplasié, forme le fond de la préparation qu'il constitue de bout en bout. Ce tissu est constitué uniquement par des fibres à trame serrée, prenant fortement les colorations de fond ; et d'aspect scléreux. L'orcéine employée pour la recherche des fibres élastiques démontre la pauvreté de ces éléments dans ce tissu. De place en place, irrégulièrement, parfois groupés en amas, on trouve des aréoles rondes, vides de tout élément cellulaire et limitées par des fibres conjonctives. Ce sont les aéroles d'huile de vaseline ; leur disposition irrégulière en plein nodule, contraste avec leur distribution antérieure, plutôt périphérique que centrale.

Les grains de mercure paraissent en même quantité que sur les pièces plus jeunes. Certains sont couverts de ces cristallisations calcaires que nous avons déjà signalées plus haut. C'est en général à leur voisinage qu'on trouve les derniers amas leucocytaires, mais ces cellules restent toujours à distance des grains de calcaire dont ils sont séparés par un espace rempli d'une substance amorphe.

On ne trouve plus trace de fibres musculaires dégénérées ; on voit par contre de nombreuses cellules géantes musculaires. Parmi elles on en trouve de jeunes, et d'autres, chez lesquelles les noyaux sarcolemmatiques sont moins nombreux, et groupés autour d'une fibre musculaire en voie de développement à l'intérieur de laquelle on peut reconnaître la substance striée avec tous ses caractères : Sur des coupes longitudinales, on voit

aisément les fibres jeunes, plus étroites et plus courtes que les autres, et couvertes de noyaux qui en coupe perpendiculaire donnent l'apparence de cellules géantes.

Il est intéressant de comparer cette partie de notre description l'examen histologique d'un nodule humain, extirpé au bout de cinq mois pour avoir provoqué des accidents d'intoxication. L'observation de cette malade et l'examen ont été rapportés dans les *Bulletins et Mémoires de la Société des Hôpitaux* (1) par MM. Ménétrier et Bouchaud et nous extrayons de leur description ce qui a trait à l'examen histologique.

« *Examen de la nodosité.* — La nodosité enlevée était entièrement sous-cutanée, sus-aponévrotique, et ne pénétrait nullement dans le muscle. Elle est du volume d'une noisette, de consistance assez ferme, et malgré la graisse, sa densité est bien supérieure à celle de l'eau, car un fragment coule immédiatement au fond de la solution de formol qui sert à la fixation.

« La surface de section montre un tissu jaunâtre et grisâtre, qui paraît creusé d'un grand nombre de petites cavités et présente ainsi un aspect spongieux et aréolaire. Un petit fragment prélevé à l'état frais pour l'examen immédiat, et écrasé entre deux lames de verre, nous fait voir au sein du tissu de petites masses, d'apparence cristalline et de fins globules de mercure métallique, parfaitement ronds, opaques à l'éclairage refléchi, ou brillants sur fond noir à l'éclairage direct de la préparation ; ces apparences sont surtout nettes quand par l'emploi de la solution iodo-iodurée de Gram, ou d'une solution faible d'acide nitrique, on se débarrasse des masses cristallines qui entourent plus ou moins les globes de mercure, et qu'on décape leur surface en leur donnant tout leur brillant. Le tissu écrasé paraît en outre, renfermer une grande quantité de graisse qui apparaît sous forme de fines

1. Ménétrier et Bouchaud. Stomatite intense et récidivante produite par une injection mercurielle insoluble, faite cinq mois auparavant : Guérison par extirpation du foyer de l'injection. Examen histologique de cette lésion. *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux*, 26 juin 1906.

gouttellettes bien différentes de celles que fournit le tissu adipeux normal.

Les coupes pratiquées après durcissement et fixation nous permettent de suivre de plus près ces lésions. Des fragments de tissu ont été fixés dans l'alcool, dans le formol, et dans une solution osmiée. Après inclusion dans la paraffine les coupes obtenues ont été colorées, soit à l'hématéine et à l'éosine, soit à l'hématéine et Van Giéson, soit encore au bleu polychrome. Elles nous montrent les détails suivants :

« La nodosité forme un ilot de tissu compact, de toutes parts entouré par le tissu cellulo adipeux sous-cutané. Elle est constituée par un tissu conjonctif dense et fibreux par places qui se voit à la périphérie et au pourtour des vaisseaux, fibrillaire et reticulé à mailles très fines dans la plus grande étendue. C'est un tissu conjonctif adulte qui se colore fortement en rose par le Van Giéson. Dans ses mailles sont contenues un très grand nombre de cellules. De place en place il est creusé de cavités arrondies ou ovoïdes, de volume variable, grandes et petites, que nous avons signalé à la description macroscopique, les plus grandes tout au moins, comme donnant un aspect aréolaire au tissu.

« Ces cavités, qui sont vides sur les coupes qui n'ont pas été fixées par l'acide osmique, renferment dans celles qui ont subi ce mode de préparation, des blocs et des amas noir foncé de graisse insolubilisée par l'osmium. Cela se voit du moins dans les plus petites cavités car les plus grandes n'en renferment pas ou renferment seulement quelques fragments adhérents aux parois, leur contenu huileux s'étant vraisemblablement écoulé quand on a débité le tissu en tranches minces pour les mettre dans le réactif fixateur. Ces cavités ont donc été vraisemblablement produites par la masse de l'injection, et renferment les restes du liquide huileux qui lui servait de véhicule, et qui se colorant ainsi en noir, était vraisemblablement de l'huile d'olive.

« Tapissant les parois de ces cavités, et infiltrant en grande abondance les mailles du tissu conjonctif fibrillaire de la nodosité, se trouvent des cellules d'aspect particulier ; elles ont un noyau

arrondi ou ovoïde, bien coloré, peu volumineux et un protoplasme très abondant, qui paraît creusé d'une infinité de vacuoles, vides ou incolores sur les coupes qui n'ont pas passé par l'osmium, noirâtres dans celles qui ont été fixées par ce réactif. La réaction du reste n'est pas très nette, la graisse paraît s'être en partie redissoute, après avoir été colorée par l'osmium ; comme il arrive dans la coloration de la graisse labile des capsules surrénales ; et il est probable en effet que c'est la graisse de l'injection qui a été résorbée par ces cellules, et qui remplit les vacuoles de leur corps protoplasmique, mais après avoir subi des modifications qui ont dans une certaine mesure changé sa nature et ses réactions vis-à-vis de l'acide osmique. Ces cellules vacuolaires sont surtout abondantes autour des cavités dont elles tapissent directement les parois ; elles se rencontrent en outre dans toute l'étendue de la nodosité dont elles constituent essentiellement le tissu, sauf dans les parties complètement fibreuses. Elles sont d'ailleurs maintenues par la trame fibrillaire, dont les fines fibrilles les séparent les unes des autres. Autour des vaisseaux le tissu fibrillaire se condense et devient fibreux ; les parois vasculaires sont épaisses, mais les cavités vasculaires sont libres, et dans les petites artérioles, il n'y a pas d'endartérite notable. Au pourtour des petits vaisseaux, des leucocytes en diapedèse se rencontrent, assez irrégulièrement distribués. De ci, de là, au milieu des cellules vacuolaires, on voit quelques leucocytes polynucléaires disséminés, en outre, en quelques points seulement, on en voit des amas plus considérables, mêlés à des cellules fragmentées dégénérées, ayant leurs noyaux pycnotiques, ou divisés en granulations chromatiques irrégulières. Ces cellules en dégénérescence sont de même type que les cellules vacuolaires ; quelques-unes d'ailleurs sont parfaitement reconnaissables, et il semble bien qu'il s'agisse de foyers nécrotiques partiels, envahis par les leucocytes migrateurs et en voie de résorption. Outre ces éléments, on trouve dans les nodosités, quelques rares cellules géantes du type des cellules géantes à corps étrangers.

Les résidus du sel mercuriel injecté se voient sous forme de

petits blocs cristallins grisâtres présentant souvent à leur centre un point opaque et noir, parfaitement arrondi, et qui par l'éclairage direct, apparaît comme un globe brillant de mercure métallique. Ces amas cristallins, autant que nous avons pu en juger par comparaison, nous ont paru absolument semblables aux amas de calomel que nous avons trouvés à l'examen microscopique du liquide préparé pour les injections du calomel. Et ces grumeaux de calomel, mêlés de petites sphères de mercure métallique nous montrent ainsi l'évolution du sel introduit dans les tissus, telle qu'elle est admise depuis les travaux de Merget et de Pouchet, l'absorption et la résorption ne se faisant qu'après transformation en mercure métallique du sel insoluble.

« Selon le mode de fixation et de préparation des coupes, la distribution de ces amas salins est variable. Dans les préparations non fixées par l'osmium, et coupées après inclusion à la paraffine, on trouve les petits blocs cristallins, semés irrégulièrement dans le tissu ou plutôt à la surface de la coupe. Et il y a là une cause d'erreur tenant au mode de préparation ; la graisse dissoute par les réactifs ne les maintenant plus dans les cavités les a répandus sur toute la surface de la coupe. En réalité et comme on peut s'en assurer par les coupes où la graisse solidifiée par l'osmium a maintenu en place le contenu des cavités, c'est là dans ces cavités que se trouvent les amas de sel mercuriel, et les globes de mercure métallique.

« Pour résumer les constatations de cet examen histologique, nous voyons que la nodosité est constituée par un bloc de tissu fibreux, compact ou reticulé, creusé de cavités qui renferment les reliquats de l'injection, graisse, amas cristallins de calomel, globules de mercure métallique. Au pourtour de ces cavités, formant leur paroi et immédiatement en contact avec la masse de l'injection, de grosses cellules vacuolaires chargées de fines gouttelettes de graisse, lesquelles cellules se retrouvent en outre, infiltrant tout le tissu de la nodosité, dans presque toute son étendue. Enfin de place en place, des foyers de désintégration de ces cellules envahies par les leucocytes migrateurs. Interprétant ces lésions, nous pouvons supposer le cycle évolutif suivant :

« L'injection pénétrée dans le tissu sous-cutané s'est creusée des logettes multiples par distension du tissu préexistant, qui, d'autre part a végété sous cette influence irritative, multipliant ses cellules, divisant la matière injectée dans des logettes plus petites, constituant les cavités que nous constatons actuellement. Ce qui s'est fait par un travail complexe de prolifération des cellules fixes, de diapedèse leucocytaire et de sclérose, déjà effectué au moment de notre observation. La résorption des parties constituantes de l'injection peut être facilement suivie pour la graisse, qui se voit remplissant les cellules du pourtour des cavités, et du tissu principal de la nodosité, cellules vacuolaires à protoplasme abondant, et qui sont vraisemblablement issues de cellules fixes proliférées, et probablement aussi de mononucléaires fixes, la parenté de ces deux sortes d'éléments étant admise par bon nombre d'observateurs. C'est la graisse de l'injection qui remplit les vacuoles des cellules ; elle y est déjà modifiée dans sa réaction et immobilisée dans ce tissu, car ces cellules paraissent dépourvues de toute mobilité.

« Mais, et vraisemblablement en raison de leur excès de fonctionnement il survient dans ces amas cellulaires des foyers partiels de nécrose, et les polynucléaires qui y pénètrent en grand nombre paraissent en effectuer la résorption et la mobilisation. Il est très probable que les foyers de sclérose, surtout abondants autour des vaisseaux, représentent les points où ce travail de remaniement secondaire et de résorption définitive a abouti à la disparition complète des matériaux de l'injection et des cellules qui en ont tout d'abord effectuées la transformation, l'évolution définitive et complète de la lésion devant aboutir à la constitution d'un bloc massif de sclérose, d'une sorte de cicatrice interstitielle.

« Si nous pouvons suivre assez aisément les étapes de la résorption, il est plus difficile d'en faire autant pour le mercure qui l'accompagne. On voit bien dans les amas salins apparaître des globes de mercure métallique. Mais que deviennent-ils ensuite ; nos préparations ne le montrent pas. Nous n'avons pas vu dans les cellules de particules mercurielles reconnaissables, ni dans

les cellules vacuolaires, ni dans les leucocytes polynucléaires. Il est plus probable que le mercure est résorbé sous forme soluble, peut-être avec la graisse, par les cellules vacuolaires et repris ensuite par les polynucléaires, dans les foyers de désintégration dont la formation tardive correspondrait alors à l'évolution même de l'intoxication, manifestée seulement cinq mois après la pénétration de l'agent toxique dans les tissus ».

Lorsqu'on compare cette description aux lésions observées par nous sur des nodules expérimentaux âgés de 5 mois et que nous avons classées dans la phase dite de latence du nodule, on voit, bien qu'il s'agisse dans le premier cas d'injections situées en dehors du tissu musculaire, que toutes deux présentent de nombreux points qui les rapprochent : aspect macroscopique, disposition du tissu conjonctif et des amas leucocytaires. A ce propos, il est question dans cette description de cellules vacuolaires chargées de graisse au voisinage des aréoles d'huile. Dans ce dernier cas, l'injection a été faite avec de l'huile grise fabriquée avec de l'oléine. Nous verrons effectivement plus loin, que dans ce cas les leucocytes se chargent d'absorber cette substance. Ce sont donc probablement des leucocytes chargés de graisse que les auteurs désignent sous la dénomination de cellules vacuolaires.

Il était en tout cas intéressant de comparer deux lésions du même âge, l'une clinique, l'autre expérimentale ; l'homologie des lésions à cette période nous permet d'espérer, qu'il en est de même pour le cycle, des lésions antérieures, assez notablement différent des hypothèses, que les auteurs ont émises à propos de la précédente observation.

Appendice à l'étude des lésions locales. Etude des accidents locaux pouvant modifier l'évolution ordinaire des nodules d'huile grise.

En regard de l'étude histologique du nodule d'huile grise à évolution normale, il convient de décrire les accidents locaux de diverses natures qui sont survenus au cours de nos expérien-

ces et ont modifié l'aspect et la stucture ordinaire de la réaction que nous connaissons.

Ces accidents peuvent tenir à des causes diverses : il en est qui sont dus à la localisation de l'injection dans une région peu favorable : c'est ainsi que tandis que les piqûres faites au niveau de la région lombaire évoluent normalement, celles qui sont pratiquées dans l'épaisseur des muscles longs des membres s'accompagnent souvent en outre d'un allongement exagéré du nodule, dans le sens du muscle, d'hémorragies péri et intra-nodulaires, et de ruptures musculaires.

Ces accidents peuvent tenir aussi à la nature même de la préparation mercurielle injectée, différente de l'huile grise ; c'est ainsi qu'on peut observer des hémorragies péri et intra-nodulaires avec l'huile au calomel, ou sur des animaux piqués à l'huile grise mais ingérant en même temps de l'iodure, (*Expérience* 10 et 11). En forçant la dose d'huile grise on peut également provoquer un développement exagéré de la réaction locale ; on a ainsi des nodules anormaux par leur grosseur et leur ramollissement. Enfin, comme accident rare, et fonction de l'injection d'une préparation mercurielle septique, on peut encore citer l'infection du nodule.

Pour la clarté de la description, nous grouperons ainsi ces accidents :

I. Hémorragies et ruptures musculaires péri et intra-nodulaires.

II. Nodules volumineux et ramollis.

III. Infection du nodule.

I. *Hémorragies et ruptures musculaires.* — Ces hémorragies se voient en général, comme nous l'avons dit, à la suite d'injections faites dans les muscles longs. A l'autopsie de l'animal, on trouve tout autour du nodule une zone sanguinolente qui infiltre le muscle, s'étend suivant le sens de ses fibres, et dépasse de beaucoup les limites du foyer.

Sur des coupes parallèles aux fibres musculaires, on constate que ces foyers hémorragiques sont au contact des faisceaux secondaires des fibres musculaires frappées de dégénérescence

vitreuse. Ces faisceaux sont eux-mêmes près d'un amas leucocytaire centré par quelques grains de mercure. Sur des coupes perpendiculaires à la direction des fibres musculaires, on voit que l'hémorragie pénètre entre les faisceaux musculaires secondaires, autour desquels elle forme des figures losangiques assez régulières ; par places, ces traînées hémorragiques dissocient les faisceaux secondaires et isolent les unes des autres les fibres musculaires. La dissociation provoquée par l'hémorragie s'arrête là ; elle ne s'étend pas plus avant et ne pénètre pas à l'intérieur de la fibre musculaire elle-même.

La résorption de cette hémorragie est assez rapide, ce qui doit tenir à l'activité de la circulation lymphatique et sanguine du muscle.

Au bout d'un temps relativement court, on n'en trouve plus trace que sous forme d'une mince couche hématique brunâtre entourant les nodules. Au microscope, elle ne se reconnaît plus que par le pigment hématique, persistant dans le tissu conjonctif à cet endroit.

Voici selon nous quelle est la pathogénie de cette hémorragie interstitielle. On l'observe généralement à partir du 10e jour. Or, c'est justement à ce moment que la fibre musculaire commence à subir la dégénérescence vitreuse. Lorsqu'il s'agit d'un muscle dont le travail est intermittent, et dont les insertions se rapprochent à peine pendant la contraction, la dégénérescence qui frappe le muscle ne s'accompagne pas d'autre incident ; mais lorsque le muscle est un muscle long et que ses insertions, très éloignées l'une de l'autre se rapprochent considérablement pendant la contraction, l'effet n'est plus le même, la contraction musculaire ne se fait pas régulièrement dans le muscle altéré, et certaines de ses fibres en dégénérescence vitreuse se rompent. Il en résulte des tiraillements et des ruptures vasculaires pendant la contraction. De là, la formation d'hémorragies interstitielles.

II. *Nodules volumineux et ramollis.* — Lorsqu'on force la dose d'huile grise et qu'au lieu d'un centigramme de mercure on en injecte deux ou trois, on exagère la réaction locale. Dans les

jours qui suivent l'injection, le nodule, au lieu de prendre les dimensions d'une noisette devient gros comme un œuf de pigeon. Il est tendu, renittent et douloureux. Ayant ainsi atteint son maximum, il tend à regresser lentement. Si dans l'intervalle on sacrifie l'animal, on est étonné par l'intensité de la réaction produite. Le nodule est d'un blanc mat, à la périphérie, jaunâtre et crémeux au centre, où la substance nodulaire reste adhérente au couteau. La structure de semblables nodules est la même que celle du nodule ordinaire, a cela près que la partie centrale est formée par un énorme amas en nécrose de coagulation.

III. *Nodules infectés.* — Dans nos expériences, nous ne nous sommes pas préoccupés de savoir d'une façon absolue si nos nodules étaient ou non stériles ; il aurait fallu pour cela faire des ensemencements : ce qui n'a pas été pratiqué. Cependant, maintes fois, sur des préparations au bleu de Unna, qui colore les microbes en même temps que les éléments cellulaires, nous avons recherché sans succès des germes pathogènes.

Le seul accident de ce genre qui se soit produit au cours de nos expériences a trait à un cobaye qui avait reçu dans la région lombaire une injection de mercure divisé, en suspension dans le glycose. Cette préparation avait déjà subi un début de fermentation au moment de l'injection. L'animal présenta un abcès volumineux au point injecté, dans les jours qui suivirent. Il mourut vingt jours après la piqûre. A l'autopsie, la poche était différente de celle de l'abcès de mercure ordinaire, le pus était liquide, et sur un simple frottis coloré au bleu, on mettait en évidence de nombreux cocci. Sur des coupes faites avec les parois de l'abcès on pouvait également retrouver les microbes.

Nous complèterons cette description des divers accidents locaux en rappelant qu'un de nos animaux atteints de coccidiose généralisée avait fait une localisation parasitaire au point où la piqûre avait été faite. Il s'était formé dans l'épaisseur du muscle fléchisseur de la cuisse d'une patte postérieure, un kyste séreux volumineux dont la paroi était toute entière tapissée de coccidies. C'est là un fait curieux, montrant une fois de plus qu'une lésion parasitaire peut se fixer sur un tissu modifié par des altérations

préalables. Bien qu'elle n'ait pas son équivalent chez l'homme il était intéressant de la signaler.

II. — ETUDE DANS LES FOYERS D'INJECTION, DES DIVERS CORPS GRAS SERVANT D'EXCIPIENT A L'HUILE GRISE. DIFFERENCES DANS LE SORT ULTERIEUR DE CES SUBSTANCES SUIVANT LEUR NATURE

Nous avons précisé dans le chapitre précédent la disposition de l'huile injectée avec le mercure, aux phases diverses de l'évolution de la réaction locale. Nous avons vu que la topographie de ces corps gras dans les coupes était à peu de détails près la même, qu'il s'agisse d'huile fabriquée exclusivement à l'oléine ou à la vaseline.

Nous avons laissé volontairement de côté à ce moment un point qu'il nous faut maintenant éclaircir. Que deviennent les divers corps gras que nous trouvons au milieu des tissus en réaction. Ces corps sont-ils assimilés ? digérés par les éléments qui les entourent ? S'ils viennent à disparaître, la constitution du nodule s'en trouve-t-elle modifiée ? Ou bien sont-ils destinés à rester indéfiniment sur place, à l'état de véritables corps étrangers ? Telles sont les questions qu'il nous faut étudier.

Sans préjuger de la destinée de ces corps gras injectés dans les tissus, il nous a paru bon d'en établir une classification basée sur leur identité ou leur différence de nature chimique. Les corps employés à l'état de mélange comme excipient, dans la fabrication de l'huile grise, sont, l'oléine, la lanoline, l'huile de vaseline, ou la vaseline. Dernièrement le docteur Queyrat a proposé de remplacer cette dernière par un composé de nature analogue : l'oléo-naphtine (1).

Considérés au point de vue auquel nous nous plaçons, ces corps peuvent se grouper en deux séries.

1. Nouvelle formule d'huile grise, par Louis Queyrat. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 14 février 1907

D'une part, les substances qui sont des graisses véritables : la lanoline et l'oléine, corps gras d'origine animale ou végétale.

D'autre part celles qui sont des hydrocarbures comme l'huile de vaseline, la vaseline, l'oléo-naphtine : leur constitution chimique est très différente des précédentes, et il est bien probable qu'elles ne doivent pas se comporter dans les tissus de la même façon que les graisses vraies.

Nous avons, en conséquence, institué deux séries d'expériences, les injections étant pratiquées dans l'une avec une huile grise exclusivement fabriquée avec de l'oléine ; dans l'autre série, au contraire, l'huile grise employée était préparée seulement à l'aide d'huile de vaseline (Expériences 12, 13, 15, 16, 17, 18). Voici les résultats auxquels nous sommes arrivés.

Les pièces d'âges divers, provenant d'animaux injectés avec l'huile à l'oléine ont été fixées à l'aide d'une solution à l'acide osmique à 2 0/0. Elles ont été incluses à la paraffine, coupées et montées sans coloration. En mettant de côté tout ce qui a trait à la topographie de l'injection, rendue très démonstrative par l'action de l'osmium sur l'oléine, pour ne retenir que ce qui concerne l'action des tissus vis-à-vis de cette substance, voici ce qu'on observe :

Dès qu'il se forme un amas leucocytaire conséquent, c'est-à-dire au bout du troisième ou quatrième jour, les leucocytes se gorgent de cellules d'oléine. Lorsqu'on les regarde avec l'objectif à immersion, on voit qu'ils contiennent à côté de leurs noyaux, de cinq à dix globules de graisse volumineux, impressionés par l'osmium. A côté de ces grosses gouttelettes, il se trouve dans le reste du protoplasma une poussière noire, formée de fines gouttelettes graisseuses ayant également réduit l'osmium. Il est à remarquer que dans ceux des leucocytes qui se trouvent au contact des lacunes d'oléine, on rencontre de grosses gouttelettes de graisse ; dans ceux qui sont à une certaine distance, la graisse au contraire est plus finement divisée.

La présence de graisse à l'intérieur des leucocytes se prolonge pendant longtemps. Sur des coupes provenant de nodules

âgés d'un mois environ, les leucocytes en sont encore abondamment chargés. Il est probable qu'ils contiennent de la graisse tant qu'il reste des lacunes d'oléine à l'intérieur du nodule. Nous n'avons pas pu nous assurer du moment où l'absorption de cette substance était terminée, mais il est certain qu'elle se prolonge fort longtemps : l'examen histologique qui accompagne l'observation publiée par Menetrier et Bouchaud prouve en tout cas que l'assimilation de la graisse peut se poursuivre jusqu'au cinquième mois.

Mais le phénomène que nous venons de décrire, est-il dû véritablement à l'absorption des graisses, et ne pourrait-il pas être interprété dans le sens de la dégénérescence graisseuse des globules blancs qu'on suppose assimiler des corps gras ? L'expérience 19 nous a donné la solution de cette question. Un animal a reçu plusieurs injections de mercure divisé, en suspension dans le glycose, substance rapidement résorbable par les tissus. L'injection ne contenant pas de corps gras, si l'on en retrouve à l'intérieur des leucocytes, c'est que ceux-ci sont en dégénérescence graisseuse, et l'assimilation de la graisse par les leucocytes, vraisemblable d'après l'expérience précédente, devient douteuse. Vérification faite, nous n'avons trouvé sur les pièces provenant de cet animal et traitées par l'acide osmique aucun leucocyte contenant des globules de graisse. La comparaison de ces pièces avec celles qui proviennent d'injection d'huile à l'oléine est probante.

Parallèlement à cette étude il nous faut exposer les résultats obtenus avec une huile grise fabriquée exclusivement avec de lavaseline colorée par le sudan III. Voici ce que démontre l'examen des pièces provenant de ces expériences. Sur des nodules âgés de 8 à 15 jours, on voit des aréoles de vaseline colorée, visibles à l'œil nu, se disposer irrégulièrement à l'intérieur d'un espace conjonctif, formant une série de gouttelettes de couleur rubis, dont chacune est sertie dans une aréole de tissu conjonctif qui épouse les contours de la gouttelette et reste presque à son contact.

Si l'on pousse plus loin l'investigation, autour des grosses gout-

tes de vaseline colorée, on voit que les leucocytes qui sont au voisinage des aréoles de vaseline ont gardé leur aspect habituel. Examinés à un fort grossissement, ils ne présentent aucune modification dans leur constitution ; à côté de leurs noyaux fortement réfringents, on ne voit pas de substance étrangère dans le protoplasma. Si celui-ci contenait des gouttes de vaseline, elles se présenteraient, non pas colorées en rouge, la substance colorante n'est pas en assez grande quantité dans la vaseline, pour la laisser apparaître lorsqu'elle est en gouttelettes microscopiques, mais on la verrait sous forme de gouttelettes situées dans le protoplasma, avec une réfringence particulière, un éclat gras, différent de la réfringence brillante nucléaire. On n'observe rien de tout cela. La même recherche, appliquée aux fibres musculaires, démontre que jamais la vaseline ne pénètre à l'intérieur de ces fibres pour les dissocier. Elle reste entre elles, sans jamais les infiltrer.

Les conclusions à tirer de ces recherches sont les suivantes : l'oléine, et en général les graisses véritables, employées dans la préparation de l'huile grise, et injectées avec elles, sont reprises par le tissu de réaction. Ce sont les leucocytes du nodule qui se chargent de leur assimilation, qui peut se prolonger pendant des mois.

L'huile de vaseline, et d'une façon générale, les corps gras à formule d'hydrocarbure, sont inassimilables, et restent un temps illimité dans les tissus à l'état de corps étrangers.

III. — DE L'ABSORPTION LOCALE DU MERCURE DANS LES INJECTIONS D'HUILE GRISE

Nous exposerons les quelques recherches que nous avons faites sur l'absorption locale du mercure dans les injections d'huile grise, en les présentant comme des arguments ou des critiques des théories ayant cours à ce sujet.

Deux théories sont en présence, qui ont en France pour principaux représentants Miahle et Merget.

Suivant Merget, dont les idées ont été défendues encore récem-

ment par Pouchet, le mercure métallique, injecté sous forme de mercure réduit, c'est-à-dire à l'état de particules extrêmement fines, se volatilise à la température relativement élevée du corps humain ; amené à l'état de vapeur, il circule dans le sang et peut diffuser dans les tissus. S'il se fixe dans les tissus, ce n'est pas par le fait de combinaisons mais par fixation des vapeurs sur le protoplasma des cellules, qui agirait suivant Merget, en les condensant ; elles sont mises en liberté de nouveau dès que la saturation diminue : la valeur et l'efficacité d'un composé mercuriel dépendrait beaucoup de la facilité avec laquelle le mercure réduit est mis en liberté dans l'organisme (1).

On peut faire à cette théorie deux objections importantes. La première est celle-ci. Lorsqu'on se sert d'un fil d'argent par exemple, ou de fer, pour une suture osseuse ; ces métaux sont attaqués, par les humeurs de l'organisme ; généralement ils sont transformés en oxydes, ou en chlorures. Pourquoi en serait-il différemment du mercure introduit dans le tissu cellulaire ou les muscles ? Est-ce parce qu'il est capable d'émettre des vapeurs ? Mais s'il agissait par ses vapeurs seulement, au bout d'un certain temps, la totalité du mercure injecté en un point devrait avoir disparu, surtout lorsqu'on en injecte une petite quantité. Or nous avons vu qu'on peut retrouver du mercure dans des injections faites depuis plusieurs années et qu'il ne paraît pas y en avoir moins dans les injections âgées de quelques mois, que dans celles qui ont été faites depuis quelques jours. La seconde objection qu'on peut faire à cette théorie est la suivante. Si le mercure métallique se fixe à l'état de vapeurs sur certains éléments anatomiques du nodule, et en particulier sur les leucocytes, lorsque l'animal est mort, et que la température des tissus s'est abaissée, il doit s'être fait sur les éléments chargés de vapeur de mercure, une condensation qui fait apparaître le métal à l'intérieur de ces éléments.

Nous avons minutieusement fait cette recherche ; sur des piè-

1. Balzer. Les injections mercurielles. *Rapport présenté au Congrès français de médecine*. 7e session. Paris, 1904.

ces provenant de nodules d'huile grise d'âge divers, nous avons recherché si l'on trouvait à l'intérieur des leucocytes de fines gouttelettes de mercure. Nous n'en avons jamais rencontré. Cependant nous nous sommes placés dans les conditions les meilleures pour faire cette observation : nous avons traité nos pièces par la congélation pour les couper. Nous nous sommes servis pour colorer nos coupes de carmin lithiné ; grâce à cette coloration, la moindre gouttelette de mercure apparaît en noir sur le fond rose de la préparation ; alors que la recherche de ce métal est plus difficile lorsqu'on se sert de réactifs teintant fortement les noyaux : le bleu de Unna ou l'hématéine par exemple.

L'autre théorie a été défendue, d'abord par Hunter, puis par Miahle, et après eux par Voit. Blomberg, Overbeck, Nothnagel, et Rossbach. Suivant ces auteurs, le mercure métallique serait transformé en sels solubles, qui pourraient être absorbés et circuler ainsi dans l'organisme. Le détail de ces réactions serait celui-ci : le mercure serait transformé par l'hémoglobine en oxyde de mercure, ou en chlorure de mercure par le chlorure de sodium dissous dans le sérum. Oxyde et chlorures entreraient en combinaison avec les albuminoïdes de certains éléments anatomiques pour former des chloro-albunuminates, ou des oxychloro-albuminates et c'est sous cette forme que le mercure, à l'état de sel soluble organique, serait susceptible d'assimilation.

Les auteurs qui ont défendu cette théorie, ont cherché à la vérifier en montrant que la fixation du mercure à l'état de sel soluble organique, se faisait sur certains éléments anatomiques seulement. Déjà De Michele, Piccardi, Cattanéo, attribuaient une importance capitale aux éléments du sang, dans la fixation du mercure. Après eux, Collet, M. Labbé (1), ont fait jouer aux leucocytes un rôle prépondérant. Pour ces auteurs, le mercure se combinerait à la substance du noyau, avec l'albumine et l'acide nucléinique.

1. Marcel Labbé. Rôle de leucocytes dans la répartition et l'asssimilation des médicaments dans l'organisme. *Presse médicale*, 17 octobre 1903.

C'est également à cette théorie qu'il faut rattacher les recherches d'Almkwist, celles de Conti et Zuccola à propos des sels solubles, recherches que nous avons reprises en ce qui concerne l'huile grise. Il convient, avant d'exposer nos résultats d'insister sur ce fait, que les conditions dans lesquelles nous nous sommes placés pour utiliser cette technique, sont différentes de celles de nos devanciers. En effet, tandis que les expériences de Conti et Zuccola ont été faites avec des pièces provenant d'animaux ayant reçu des injections de sels solubles de mercure, les nôtres ont porté sur des nodules provenant d'animaux ayant reçu des injections de mercure métallique émulsionné dans l'huile : la chose a son importence car elle explique dans une certaine mesure la différence de nos résultats avec ceux de nos prédécesseurs.

Lorsqu'on retire au bout de vingt-quatre heures, comme il est indiqué dans cette technique les fragments de tissus soumis à l'action de l'hydrogène sulfuré, et provenant de foyers d'injection d'huile grise, on observe les modifications suivantes :

Macroscopiquement, l'aspect du nodule a changé : Le centre, où l'on pouvait distinguer avant de soumettre la pièce à l'action de l'hydrogène sulfuré, une zone grise, formée par les globules de mercure, est devenue franchement noir. La zone qui entoure le point central, et qui était d'un blanc mat, est devenue gris foncé, enfin les muscles qui se trouvent en dehors ont pris une teinte brune qui est la même pour les fragments témoins.

A l'examen microscopique, on remarque que la partie centrale, qui est passée du gris au noir sous l'influence de l'hydrogène sulfuré, est formée par de petites sphères noires, à surface irrégulière. En les examinant à la lumière directe, on les voit briller par endroits. Ce sont des globules de mercure, recouverts d'une couche noire de sulfure de mercure, qui par place, n'est pas complète et laisse apparaître le brillant du métal.

L'amas leucocytaire, examiné sur des coupes non colorées, d'abord, puis colorées au carmin lithiné, ne montre rien de différent de ce qu'il était sur les coupes qui n'ont pas été soumises à l'action de l'hydrogène sulfuré. On n'aperçoit pas cette colo-

ration brune du noyau que les auteurs italiens regardent comme pathognomonique presque de la réduction du mercure dans les leucocytes ; de même pas de granulations brunes dans le protoplasma des mêmes éléments. Ces noyaux sont refringents et le protoplasma incolore.

Que faut-il conclure de ces résultats négatifs, tout au moins en ce qui concerne l'examen microscopique ? Faut-il dénier toute valeur à la technique de Conti et Zuccola, mettre en doute les résultats qu'ils ont observés et nier la présence de sels organiques de mercure fixés sur les leucocytes ? Nous ne le pensons pas ; ils ont observé dans des conditions différentes des nôtres ; peut-être lorsqu'on fait cette recherche en employant des sels solubles, obtient-on des réactions visibles au microscope sur les globules blancs : Le temps nous a manqué pour nous en assurer. Cependant en ce qui concerne nos expériences, il est un fait dont il convient de tenir compte : c'est le changement de coloration subit en masse par l'amas leucocytaire, sous l'action de l'hydrogène sulfuré. De blanc mat qu'il était avant son séjour dans la solution, il est passé au gris foncé, alors que d'autres fragments de tissu témoins, n'ont pas sensiblement changé de coloration. Il se peut, que l'amas leucocytaire contînt une certaine quantité de mercure fixé sur ses éléments. Seulement, cette quantité, suffisante pour apprécier la réaction au point de vue macroscopique, ne l'est plus lorsqu'on envisage isolément les leucocytes. C'est là la preuve que la méthode histochimique ne peut donner de résultats que dans certaines limites, au-delà desquelles il ne faut plus compter sur elle.

Nous avons cherché à employer la méthode histochimique d'une façon différente de celle qui avait été employée jusqu'ici avant nous. Nous avons essayé de déterminer, sur l'animal vivant la formation d'un sel de mercure insoluble, dont la situation nous aurait renseigné relativement aux éléments ayant fixé les sels de mercure.

Lorsqu'on fait agir une solution d'iodure de potassium sur du calomel, il se produit à chaud un précipité de protoiodure de mercure.

Nous avons pensé reproduire la même réaction *in vivo* et dans ce but, à des animaux ayant reçu les uns un certain nombre d'injections d'huile grise, les autres des injections de calomel, nous avons fait ingérer une certaine quantité d'iodure de potassium.

Les animaux injectés à l'huile grise, n'ont pas présenté localement de modification du nodule; ils sont morts plus vite; mais on n'observe pas en coupant les pièces, de dépôt brun verdâtre, autour des foyers de réaction.

Ceux qui ont été injectés au calomel, au contraire présentent sur tous les nodules, une zône verte, qui est constituée chimiquement par du proto-iodure de mercure.

Les pièces ont été examinées, pour savoir comment étaient disposés les cristaux; il résulte de cet examen que la réaction se produit de la même façon que lorsqu'on met dans une éprouvette les deux substances en présence : on trouve les cristaux de proto-iodure au voisinage des cristaux de calomel; pas un d'eux ne se trouve à l'intérieur même des leucocytes; cette expérience ne nous a rien appris de plus que ce que nous savions relativement à l'absorption locale du mercure.

Pour conclure, l'idée que nous nous faisons de l'absorption du mercure métallique dans le nodule d'huile grise est la suivante.

Il est bien difficile d'admettre la théorie de Merget, telle qu'elle est présentée actuellement; assimilation directe du mercure sous forme de vapeurs mercurielles : elle ne s'appuie sur aucun fait positif; pour la démontrer, il faudrait prouver la présence de vapeurs mercurielles dans l'intimité des tissus, ce qui n'a pas été fait jusqu'ici.

Il est bien plus probable, que le mercure agit sur l'organisme, comme toutes les autres substances, à l'état de sel soluble. La méthode histo-chimique, appliquée aux injections de sels solubles, a pu, suivant quelques auteurs, servir à démontrer la présence du mercure fixé à l'état de sel organique soluble sur certains éléments du nodule : La même recherche, appliquée aux nodules d'huile grise a donné des résultats moins concluants, mais qui font prévoir cependant que le mercure métallique, pour être assimilé doit passer par les mêmes transformations.

CONCLUSIONS

On peut, en pratiquant sur l'animal une ou plusieurs injections intra-musculaires d'huile grise, obtenir une survie suffisante pour suivre l'évolution des lésions locales provoquées par ces injections et étudier l'absorption locale de cette substance.

Il faut pour cela, utiliser une dose convenable, faire ces injections avec des instruments de mesure précise, choisir pour les pratiquer dans les muscles, des régions où elles ne blesseront aucun organe important, où l'on pourra facilement les retrouver ; et enfin soumettre les pièces provenant des animaux d'expériences à des techniques particulières, développées dans cette étude.

I

Avant le début de toute réaction locale, l'huile injectée se dispose dans le tissu conjonctif interfasciculaire du muscle, en formant un véritable réseau, dont chaque maille contient un groupe de fibres musculaires individualisées en faisceau secondaire ou tertiaire. Le mercure injecté avec l'huile s'échelonne grain par grain le long des traînées formées par l'huile dans le tissu conjonctif inter-fasciculaire.

Les lésions locales provoquées par les injections d'huile grise évoluent en quatre périodes :

1° Une période de début, de un à quatre jours de durée, caractérisée par un appel leucocytaire au point injecté, une réaction légère du tissu conjonctif environnant, et la tuméfaction trouble de certaines fibres musculaires proches du foyer de la piqûre.

2° Une période de formation et d'augment du nodule dont la durée va du quatrième au quarantième jour. Elle est caractérisée par l'apparition d'un nodule dont la grosseur est variable avec la quantité d'huile injectée. La structure de ce nodule se résume ainsi :

a. Le groupement autour des globules de mercure de l'infiltrat leucocytaire qui se dispose en amas dont l'agencement rappelle celui du pseudo-tubercule expérimental.

b. La formation, autour de cette zône centrale de réaction d'une zône périphérique, formée de tissu conjonctif modifié par l'inflammation et tendant à limiter le développement du nodule.

c. La dissociation par l'infiltrat, des fibres musculaires voisines du foyer, dont certaines présentent un degré d'altération plus avancé qu'à la première période : l'état vacuolaire et la dégénérescence vitreuse.

d. Le changement de situation dans le nodule de certaines des substances injectées : Le réseau formé par l'huile autour des faisceaux de fibres musculaires est rompu, et l'huile se dispose en aréoles à la périphérie du nodule, dans la zône d'hyperplasie conjonctive.

3° La troisième période, dite de régression, est caractérisée par la réduction de volume du nodule. Une partie de l'infiltrat leucocytaire subit la nécrose de coagulation. Le tissu conjonctif de la zône périphérique s'organise en tissu de cicatrice ; enfin on observe autour des fibres musculaires dégénérées, un début de régénérescence par bourgeonnement embryonnaire. Ces phénomènes se voient sur des piqûres âgées de deux à trois mois.

4° La dernière période, période de latence, est d'une durée probablement fort longue, et que nous n'avons pas pu apprécier entièrement. Vers le cinquième mois il ne paraît plus se faire de remaniement dans la structure du nodule dont l'état est alors le suivant : L'infiltrat leucocytaire est très réduit et remplacé presque uniformément par du tissu conjonctif hyperplasié. La régénérescence des fibres musculaires est en pleine activité ; le mercure paraît en même quantité qu'au début.

Les lésions d'un nodule expérimental âgé de cinq mois sont

très comparables à celles d'un nodule du même âge, extirpé chez l'homme pour cause d'intoxication (observation de Ménétrier et Bouchaud).

Des accidents peuvent compliquer l'évolution des lésions locales ; ce sont les ruptures musculaires, dûes à la dégénérescence en bloc d'un groupe important de fibres musculaires voisines du nodule, l'hémorragie intra-musculaire, conséquence de cette rupture.

II

Les corps gras servant d'excipient à l'huile grise ont pour but principal de répartir utilement les grains de métal entre les faisceaux de fibres musculaires.

Ces substances ont un sort différent dans les tissus, suivant leur nature :

Les graisses vraies, c'est-à-dire les matières grasses d'origine animale ou végétale (oléine, lanoline, axonge) sont reprises et assimilées par les leucocytes du nodule. Cette assimilation commence vers le second jour ; elle peut se prolonger jusqu'au cinquième mois.

Les corps gras à formule d'hydrocarbures (vaseline, huile de vaseline) restent à l'état de corps étrangers dans les tissus pendant un temps illimité. Ils ont tendance à émigrer à une certaine distance du nodule.

III

La méthode histo-chimique, appliquée à l'étude de l'absorption locale du mercure, injecté sous forme d'huile grise, ne donne pas de résultats probants.

Les réactions histo-chimiques obtenues par cette méthode laissent penser qu'une certaine quantité de mercure se trouve fixée sur les tissus du nodule, à l'état de sel organique soluble, mais cette quantité suffisante pour déterminer une réaction chimique appréciable à l'œil nu, ne l'est plus lorsqu'on soumet les éléments du nodule, les leucocytes en particulier à l'examen microscopique.

Vu :
Le Président,
A. ROBIN.

Vu :
Le Doyen,
M. DEBOVE.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD.

BIBLIOGRAPHIE

Allgeyer. — Delle Alterazioni prodotte nel musculo umano de iniezioni di Calomeleano. 1900. *Giornale italiano dell malad. vener.*, p. 680.

Almkwist. — Etudes expérimentales sur la localisation du mercure dans l'empoisonnement par le mercure. *Nordkist Med. Archiven.* Stockholm 1903, H² N° 6.

Augagneur. — *Lyon medical.* 1896.

Babinski. — Sur les injections de sels mercuriels insolubles. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des hôpitaux*, 30 novembre 1906.

Balzer et Klumpke. — Recherches expérimentales sur les lésions nécrosiques laissées par les injections sous-cutanées de préparations mercurielles insolubles. *Comptes-rendus hebdomadaires des séances de la Société de Biologie*, juillet 1888.

Balzer et Reblaub. — Recherches expérimentales sur les injections intra-musculaires d'huile grise et d'oxyde jaune. *Comptes-rendus hebdomadaires des séances de la Société de Biologie*, 3 novembre 1888.

Balzer. — Les injections mercurielles. *Rapport présenté au Congrès français de médecine*, 7e Session. Paris, 1904.

Bodin. — A propos d'injections d'huile grise dans le traitement de la syphilis. *P. Médicale*, 26 décembre 1906.

Brocq. — *Traité élémentaire de dermatologie pratique*, 1907 (article syphilis).

Camous. — L'injection mercurielle : En quel endroit faut-il la faire ? *Journal La Syphilis*, 1905.

Chotzen. — Lésions des tissus consécutives à l'injection des sels mercuriels insolubles. *Verhandl. der Abt. f. dermat. u. Syph. der* 73 *Versammlung. deutscher Naturf u Arzte in Hamburg.* September 1901. *Ref. Arch. f. Dermatologie LXI.*

Georges Claude. — *L'air liquide*, 1903. Dunod éditeur.

Conti et Zuccola. — Sulla fina localizazione dell mercurio nel organismo. *Riforma medica*, 3 mars 1906.

Courmont. — L'inflammation, in Bouchard. *Traité de Pathologie générale*, 1900.

Daremberg. — Injections sous-cutanées d'huile chez les cobayes et les lapins. *Comptes-rendus hebdomadaires de la Société de Biologie*, 27 octobre 1888.

Darier et Leistikoff. — *Traité de thérapeutique dermatologique*, 1900.

De Christmas. — Recherches expérimentales sur la suppuration. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1888. Thèse 1888.

De Michele. — Mécanisme de l'absorption des injections de calomel. *Giornale Italiano dell mal. venere.* 1892.

De Kerambrun. — Contribution à l'étude du traitement intensif de la syphilis par les injections d'huile grise à haute dose. Thèse. Paris, 1903.

R. Duhot (de Bruxelles). — Les inconvénients de l'emploi simultané des préparations iodées et des injections de calomel. *Semaine médicale*, 1902, p. 169.

Durante. — *Anatomie pathologique du muscle* (in Cornil et Ranvier), 2e éd.

Eloy. — *Pyogenèse artificielle et traitement des maladies infectieuses.*

L. Guignard. — Emploi de l'hydrate de chloral pour dissoudre la matière colorante de l'orcanette et du sudan III. *Journal de Botanique*, t. IV, 1900, p. 447. Note.

Heidingsfeld. — Le traitement mercuriel de la syphilis. Nouvelle contribution à l'étude des injections mercurielles. *Journal of the amer. Med. ass.* 13 juin 1903, p. 1623.

Immervoll. — Les injections intra-musculaires de sublimé à dose massive contre la syphilis infantile. *Semaine médicale*, 22 juin 1904.

Jullien. — A propos d'injections mercurielles. *Société thérapeutique*, juillet 1904.

Justus. — Die action des Quecksilbers auf. das syphilitische gewebe. *Archiven fur Dermatologie*, juillet 1904, t. 70, p. 465.

Marcel Labbé. — Rôle des leucocytes dans l'assimilation et la répartition des médicaments dans l'organisme. *Presse médicale*, 17 octobre 1903.

Lafay. — Pharmacologie de l'huile grise. Séance novembre 1906. *Société Dermatologie.*

Landowski. — Contribution à l'étude de certains accidents d'intoxication causés par le mercure en thérapeutique. *Thèse Jacques.* 1906.

Lebret. — Deux cas d'Innocuité d'huile grise injectée accidentellement à doses considérables (2 cemc. en une seule fois). *Journal La Syphilis.* 1905.

Lenoir et Camus. — Intoxication mercurielle d'origine thérapeutique. Mort. Autopsie. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des hôpitaux.* 12 janvier 1906.

LETULLE. — Stomatite mercurielle par injections réitérées d'huile grise. Mort. Autopsie. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des hôpitaux*, 16 nov. 1906.

LÉVY BING. — Les injections mercurielles intra-musculaires dans la syphilis. *Thèse*. 1902.

HIPPOLYTE MARTIN. — Tuberculose des séreuses et du poumon. Pseudo-tuberculose expérimentale. *Archives de Physiologie*, 1888.

MAZZA et LOMBARDO. — Sulla demostrazione isto chimica del mercurio nei sifilodermi. *Appendice al XLV. Vol del giornale italiano del maladies venere e della pelle*. 1904.

— Sulla demostrazione isto chimica del mercurio nei tessuti. *Gacetta internazionale medica*. Febraio 1906.

— A proposito della demostrazione isto chimica del mercurio. *Riforma medica*. 1906.

MÉNÉTRIER et BOUCHAUD. — Stomatite intense et récidivante produite par une injection mercurielle insoluble faite 5 mois auparavant. Guérison par extirpation du foyer de l'injection. Examen histologique de cette lésion. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des hôpitaux*, 22 juin 1906.

MOLLER. — Nouvelles observations sur l'embolie pulmonaire consécutive aux injections de préparations mercurielles insolubles. *Semaine médicale*, 1901.

OETTINGER et FIESSINGER. — Intoxication mercurielle mortelle consécutive à des injections d'huile grise (Pas d'examen histologique du nodule). *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des hôpitaux*, 8 février 1907.

QUEYRAT. — Nouvelle formule d'huile grise (oléo-naphtine). *Bulletins et Mémoires Société médicale des hôpitaux*, 8 février 1907.

K. SAKURANE AUS OSAKA (Japon). — Uber das Schicksal subkutan injizierter substanzen inbesonderes des Paraffins. *Archiven fur Dermatologie und Syphilis*. LXXX, Band. 3 Heft. 1906.

WOLTERS. — Uber die Localen Veranderungen nach intramusculare injection unlosicher quecksilber preparat. *Archiven fur Dermatologie und syphilis*. XXXII, 1895, p. 149.

LÉGENDES

Figure 1 — *Injection d'huile grise à l'oléine dans la masse sacro-lombaire du lapin. Age de la piqure 3 jours. Fixation à l'acide osmique à 2 pour 100. Coupes à la paraffine. Examen sans coloration.*

En noir, l'huile qui a réduit l'osmium, se dispose en réseau autour des faisceaux musculaires secondaires. En bordure de ce réseau, afflux leucocytaire commençant.

A l'intérieur du réseau noir, se trouvent la plupart des globules de mercure, seulement visibles à la lumière directe. Cependant, quelques-uns de ces globules sont reconnaissables sur le dessin, à l'intérieur de la large lacune d'huile qui se trouve à la partie supérieure de la préparation. D'autres sont également visibles, en bas et à droite, en dehors du réseau huileux, dans un espace conjonctif intermusculaire.

Figure 2 — *Injection d'huile grise ordinaire (Formule de Lafay) dans la masse sacro-lombaire du cobage. Age de la piqure 10 jours. Fixation au formol à 10 pour 100. Coupes à la paraffine. Coloration à l'hématéine et au Van Gieson.*

Cette préparation résume les principales alterations dont l'ensemble constitue le nodule d'huile grise. On peut y distinguer quatre zônes :

1. Zône centrale, constituée par un amas leucocytaire dont les éléments se groupent, en pseudo-tubercule autour des grains de mercure visibles sur la préparation.

2. Zône d'irritation conjonctive, caractérisée par l'augmentation du volume des cellules fixes, et le passage de certaines d'entre elles à l'état de macrophages. Ces derniers tout au voisinage de l'amas leucocytaire, ne sont pas visibles, sur le dessin ; leurs détails de structure, ne permettant de les distinguer, des cellules conjonctives modifiées qu'à un plus fort grossissement. Dans cette zône se trouvent déjà des fibres musculaires fortement teintées et frappées de dégénérescence vitreuse.

3. Zône externe caractérisée surtout par des altérations des fibres musculaires; altérations dont l'importance decroît au fur et à mesure qu'on s'éloigne du centre de la préparation, dégénérescence vitreuse, état vacuolaire, tuméfaction trouble.

4. Dans la partie inférieure droite du dessin ; muscle sain.

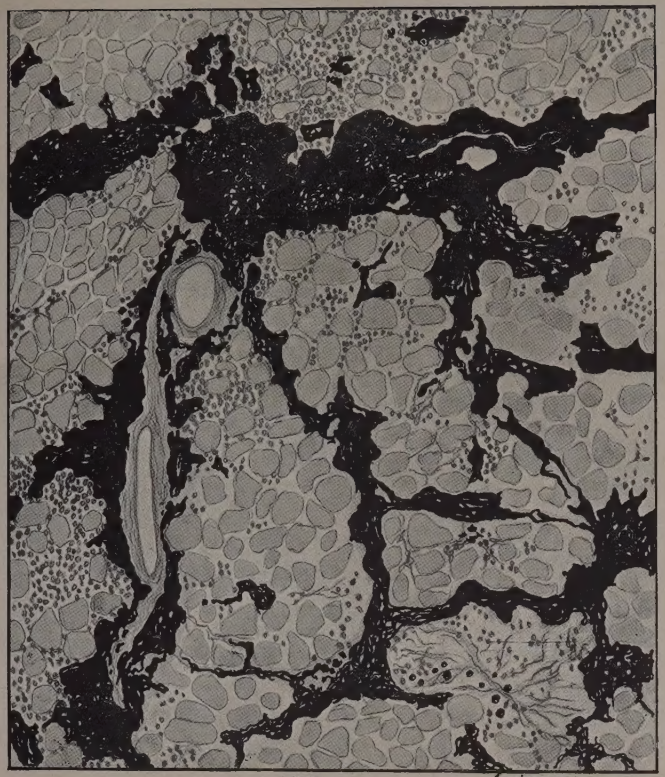

Figure 1

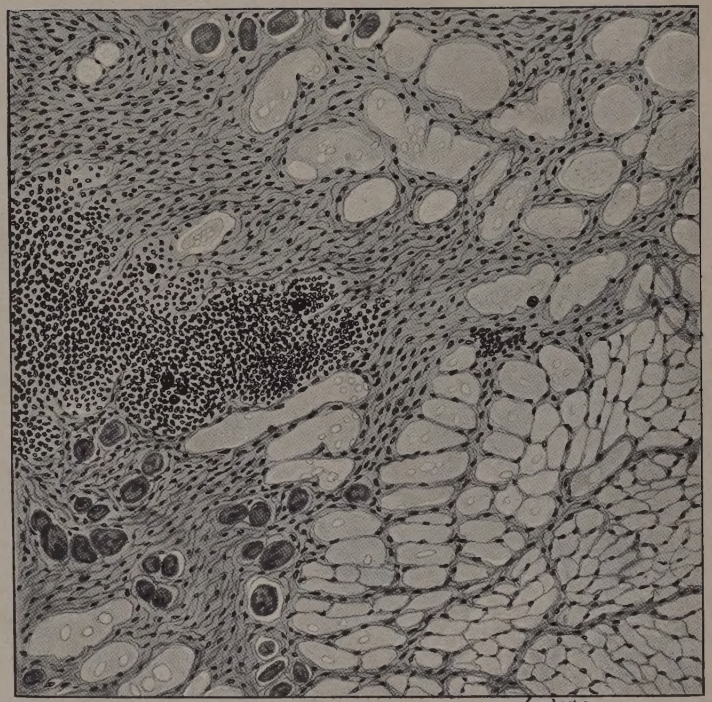

Figure 2

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Introduction	1
Etude des travaux antérieurs	5
Partie technique	10
Partie histologique	41
Conclusions	75
Bibliographie	79

IMPRIMERIE SPÉCIALE DE LA LIBRAIRIE G. JACQUES, PARIS.